



YASMIN®

Film coated tablet

Important information, please read carefully!

Composition

21 hormone-containing light yellow film-coated tablets:

Each film-coated tablet contains 3 mg Drospirenone and 0.03 mg Ethinylestradiol

PHARMACOLOGICAL PROPERTIES

Pharmacodynamic properties

The contraceptive effect of COCs is based on the interaction of various factors, the most important of which are seen as the inhibition of ovulation and the changes in the cervical secretion.

Post Authorization Safety Studies (PASS) have shown that the frequency of VTE diagnosis ranges between 7-10 per 10,000 woman years in low estrogen dose ($< 50 \mu\text{g}$ ethinylestradiol) COC users. The most recent data suggest that the frequency of VTE diagnosis is approximately 4 per 10,000 woman years in non-pregnant non-COC users, and ranges between 20 to 30 per 10,000 pregnant women or post partum.

The increased risk of VTE associated with COC use is attributed to the estrogen component. There remains a scientific debate regarding any modulating effect on the risk of VTE by the progestin component of COCs. Epidemiological studies that compared the risk of VTE associated with use of ethinylestradiol/drospirenone to the risk with use of COCs containing levonorgestrel reported differing results ranging from no difference in risk to a three-fold increase in risk. The majority of studies investigated Yasmin.

Two post approval commitment studies have been completed specifically for ethinylestradiol/drospirenone 0.03 mg/3 mg (Yasmin). In one, prospective active surveillance study, the incidence of VTE in women with or without other risk factors for VTE who used Yasmin was found to be in the same range as that for users of levonorgestrel-containing COCs and other COCs (various other COC brands). The other, a prospective, controlled, database study comparing users of Yasmin to other COC users also confirmed a similar incidence of VTE among all of the cohorts.

As well as protection against pregnancy, COCs have several positive properties which, next to the negative properties (see 'Warnings', 'Undesirable effects'), can be useful in deciding on the method of birth control. The cycle is more regular and the menstruation is often less painful and bleeding is lighter. The latter may result in a decrease in the occurrence of iron deficiency.

Drospirenone has beneficial properties in addition to contraception. Drospirenone has antimineralocorticoid activity that can prevent weight gain and other symptoms caused by fluid retention. It counteracts the estrogen-related sodium retention, providing for a very good tolerance and has positive effects on the premenstrual syndrome. In combination with ethinylestradiol, drospirenone displays a favorable lipid profile with an increase in HDL. Drospirenone exerts antiandrogenic activity leading to a positive effect on the skin and to a reduction in acne lesions and sebum production. In addition, drospirenone does not counteract the ethinylestradiol-related SHBG increase which is useful for binding and inactivating the endogenous androgens.

Drospirenone is devoid of any androgenic, estrogenic, glucocorticoid, and antiglucocorticoid activity. This, in combination with the antimineralocorticoid and antiandrogenic properties, gives drospirenone a biochemical and pharmacological profile closely resembling the natural hormone progesterone. Apart from this, there is evidence of a reduced risk of endometrial cancer and ovarian cancer. Furthermore, the higher dosed COCs ($50 \mu\text{g}$ ethinylestradiol) have been shown to reduce the incidence of ovarian cysts, pelvic inflammatory disease, benign breast disease and ectopic pregnancy. Whether this also applies to lower dosed COCs remains to be confirmed.

Pharmacokinetic properties

Drospirenone

Absorption

Orally administered drospirenone is rapidly and almost completely absorbed. Peak serum concentrations of approximately 37 ng/ml are reached at about 1 - 2 h after single ingestion. Bioavailability is about 76-85 %. Concomitant ingestion of food has no influence on bioavailability.

Distribution

Drospirenone is bound to serum albumin and does not bind to sex hormone binding globulin (SHBG) or corticoid binding globulin (CBG). Only 3-5 % of the total serum drug concentrations are present as free steroid, 95-97% are non-specifically bound to albumin. The ethinylestradiol induced increase in SHBG does not influence the serum protein binding of drospirenone. The apparent volume of distribution of drospirenone is about 3.7-4.2 l/kg.

Metabolism

Drospirenone is extensively metabolized after oral administration. The major metabolites in plasma are the acid form of drospirenone, generated by opening of the lactone ring, and the 4,5-dihydro-drospirenone-3-sulfate, formed by reduction and subsequent sulfatation. Drospirenone is also subject to oxidative metabolism catalyzed by CYP 3A4.

The clearance rate from serum is about 1.2-1.5 ml/min/kg.

Elimination

Drospirenone serum levels decrease in two phases. The terminal disposition phase is characterized by a half life of approximately 31h. Drospirenone is not excreted in unchanged form. Its metabolites are excreted at a biliary to urinary ratio of about 1.2 to 1.4. The half-life of metabolite excretion with the urine and feces is about 1.7 days.

Steady-state conditions

Drospirenone pharmacokinetics are not influenced by SHBG levels. Following daily ingestion drug serum levels increase about two- to threefold reaching steady-state conditions during the second half of a treatment cycle.

Special Populations

- *Effect of renal impairment*

Steady-state serum drospirenone levels in women with mild renal impairment (creatinine clearance CL_{Cr}, 50-80 mL/min) were comparable to those of women with normal renal function (CL_{Cr}, >80 mL/min). The serum drospirenone levels were on average 37 % higher in women with moderate renal impairment (CL_{Cr}, 30 - 50 mL/min) compared to those in women with normal renal function. Drospirenone treatment was well tolerated by all groups. Drospirenone treatment did not show any clinically significant effect on serum potassium concentration.

- *Effect of hepatic impairment*

In women with moderate hepatic function, (Child-Pugh B) mean serum drospirenone concentration-time profiles were comparable to those of women with normal hepatic function during the absorption/distribution phases with similar C_{max} values. The mean terminal half-life of drospirenone for volunteers with moderate hepatic impairment was 1.8 times greater than for volunteers with normal hepatic function.

An about 50 % decrease in apparent oral clearance (CL/f) was seen in volunteers with moderate hepatic impairment as compared to those with normal liver function. The observed decline in drospirenone clearance in volunteers with moderate hepatic impairment compared to normal volunteers did not translate into any apparent difference in terms of serum potassium concentrations between the two groups of volunteers. Even in the presence of diabetes and concomitant treatment with spironolactone (two factors that can predispose a patient to hyperkalemia) an increase in serum potassium concentrations above the upper limit of the normal range was not observed. It can be concluded that drospirenone is well tolerated in patients with mild or moderate hepatic impairment (Child-Pugh B).

- *Ethnic groups*

The impact of ethnic factors on the pharmacokinetics of drospirenone and ethinylestradiol was studied after single and repeated daily oral administration to young, healthy Caucasian and Japanese women. The results showed that ethnic differences between Japanese and Caucasian women had no clinically relevant influence on the pharmacokinetics of drospirenone and ethinylestradiol.

Ethinylestradiol

Absorption

Orally administered ethinylestradiol is rapidly and completely absorbed. Peak serum concentrations of about 54-100 pg/ml are reached within 1 - 2 hours after administration of 30 µg. During absorption and first-liver passage, ethinylestradiol is metabolized extensively, resulting in a mean oral bioavailability of about 45% with a large interindividual variation of about 20-65%. Concomitant intake of food reduced the bioavailability of ethinylestradiol in about 25 % of the investigated subjects while no change was observed in the others.

Distribution

Ethinylestradiol is highly but non-specifically bound to serum albumin (approximately 98%), and induces an increase in the serum concentrations of SHBG & CBG. An apparent volume of distribution of about 2.8-8.6 l/kg was determined.

Metabolism

Ethinylestradiol is subject to significant gut and hepatic first-pass metabolism. Ethinylestradiol and its oxidative metabolites are primarily conjugated with glucuronides or sulfate. The metabolic clearance rate was reported to be about 2.3-7 ml/min/kg.

Elimination

Ethinylestradiol is not excreted in unchanged form to any significant extent. The metabolites of ethinylestradiol are excreted at a urinary to biliary ratio of 4:6. The half-life of metabolite excretion is about 1 day. The elimination half-life is 20 hours.

Steady-state conditions

Steady-state conditions are reached during the second half of a treatment cycle and serum levels of ethinylestradiol accumulate by a factor of about 1.4 to 2.1.

Indications

Oral contraceptive, with antimineralcorticoid and antiandrogenic effects also beneficial for women who experience hormone related fluid retention and the resulting symptoms and for women with acne and seborrhea.

Dosage and method of administration

Method of administration

Oral use

Dosage regimen

How to take Yasmin

Combined oral contraceptives, when taken correctly, have a failure rate of approximately 1% per year. The failure rate may increase when pills are missed or taken incorrectly.

Tablets must be taken in the order directed on the package every day at about the same time with some liquid as needed, preferably not within the hour before or after meal. One tablet is to be taken daily for 21 consecutive days. Each subsequent pack is started after a 7-day tablet-free interval, during which time a withdrawal bleed usually occurs. This usually starts on day 2-3 after the last film-coated tablet and may not have finished before the next pack is started.

How to start Yasmin

- *No preceding hormonal contraceptive use (in the past month)*

Tablet-taking has to start on day 1 of the woman's natural cycle (i.e. the first day of her menstrual bleeding). Starting on days 2-5 is allowed, but during the first cycle a barrier method is recommended in addition for the first 7 days of tablet-taking.

- *Changing from another combined oral contraceptive/COC*

The woman should start with Yasmin preferably on the day after the last hormone-containing tablet of her previous COC, but at the latest on the day following the usual tablet-free or hormone-free tablet interval of her previous COC.

- *Changing from a progestogen-only-method (minipill, injection, implant) or from a progestogen-releasing intrauterine system (IUS)*

The woman may switch any day from the minipill (from an implant or the IUS on the day of its removal, from an injectable when the next injection would be due), but should in all of these cases be advised to additionally use a barrier method for the first 7 days of tablet taking.

- *Following first-trimester abortion*

The woman may start immediately. When doing so, she does not need additional contraceptive measures.

- *Following delivery or second-trimester abortion*

For breastfeeding women see section 'Pregnancy and lactation'

Women should be advised to start at day 21 to 28 after delivery or second trimester abortion. When starting later, the woman should be advised to additionally use a barrier method for the first 7 days of tablet-taking. However, if intercourse has already

occurred pregnancy should be excluded before the actual start of COC use or the woman has to wait for her first menstrual period.

Management of missed tablets

If the user is **less than 12 hours** late in taking any tablet, contraceptive protection is not reduced. The woman should take the tablet as soon as she remembers and should take further tablets at the usual time.

If she is **more than 12 hours** late in taking any tablet, contraceptive protection may be reduced. The management of missed tablets can be guided by the following two basic rules:

1. Tablet-taking must never be discontinued for longer than 7 days.
2. 7 days of uninterrupted tablet taking are required to attain adequate suppression of the hypothalamic-pituitary-ovarian-axis.

Accordingly the following advice can be given in daily practice:

- *Week 1*

The user should take the last missed tablet as soon as she remembers, even if this means taking two tablets at the same time. She then continues to take tablets at her usual time. In addition, a barrier method such as condom should be used for the next 7 days. If intercourse took place in the preceding 7 days, the possibility of a pregnancy should be considered. The more tablets are missed and the closer they are to the regular tablet-free interval, the higher the risk of a pregnancy.

- *Week 2*

The user should take the last missed tablet as soon as she remembers, even if this means taking two tablets at the same time. She then continues to take tablets at her usual time. Provided that the woman has taken her tablets correctly in the 7 days preceding the first missed tablet, there is no need to use extra contraceptive precautions. However, if this is not the case, or if she missed more than 1 tablet, the woman should be advised to use extra precautions for 7 days.

- *Week 3*

The risk of reduced reliability is imminent because of the forthcoming tablet-free intervals. However, by adjusting the tablet intake schedule, reduced contraceptive protection can still be prevented. By adhering to either of the following two options, there is therefore no need to use extra contraceptive precautions, provided that in the 7 days preceding the first missed tablet the woman has taken all tablets correctly. If this is not the case, the woman should be advised to follow the first of these two options and to use extra precautions for the next 7 days as well.

1. The user should take the last missed tablet as soon as she remembers, even if this means taking two tablets at the same time. She then continues to take tablets at her usual time. The next pack must be started as soon as the current pack is finished, i.e., no gap should be left between packs. The user is unlikely to have a withdrawal bleed until the end of the second pack, but she may experience spotting or breakthrough bleeding on tablet-taking days.
2. The woman may also be advised to discontinue tablet-taking from the current pack. She should then have a tablet-free interval of up to 7 days, including the days she missed tablets, and subsequently continue with the next pack.

If the woman missed tablets and subsequently has no withdrawal bleed in the first normal tablet-free interval, the possibility of a pregnancy should be considered.

Advice in case of gastro-intestinal disturbances

In case of severe gastro-intestinal disturbances, absorption may not be complete and additional contraceptive measures should be taken.

If vomiting occurs within 3-4 hours after tablet-taking, the advice concerning missed tablets, as given in section 'Management of missed tablets' is applicable. If the woman does not want to change her normal tablet-taking schedule, she has to take the extra tablet(s) needed from another pack.

How to shift periods or how to delay a period

To delay a period the woman should continue with another pack of Yasmin without a tablet free interval. The extension can be carried on for as long as wished until the end of the second pack. During the extension the woman may experience breakthrough- bleeding or spotting. Regular intake of Yasmin is then resumed after the usual 7-day tablet-free interval.

To shift her periods to another day of the week than the woman is used to with her current scheme, she can be advised to shorten her forthcoming tablet free interval by as many days as she likes. The shorter the interval, the higher the risk that she does not have a withdrawal bleed and will experience breakthrough-bleeding and spotting during the second pack (just as when delaying a period).

Additional information on special populations

Geriatric patients

Not applicable. Yasmin is not indicated after menopause.

Patients with hepatic impairment

Yasmin is contraindicated in women with severe hepatic diseases. See also sections 'Contraindications' and 'Pharmacokinetic properties'.

Patients with renal impairment

Yasmin is contraindicated in women with severe renal insufficiency or acute renal failure. See also sections 'Contraindications' and 'Pharmacokinetic properties'.

Contraindications

Combined oral contraceptives (COCs) should not be used in the presence of any of the conditions listed below. Should any of the conditions appear for the first time during COC use, the product should be stopped immediately.

- Presence or a history of venous or arterial thrombotic/thromboembolic events (e.g. deep venous thrombosis, pulmonary embolism, myocardial infarction) or of a cerebrovascular accident.
- Presence or history of prodromi of a thrombosis (e.g. transient ischaemic attack, angina pectoris).
- A high risk of venous or arterial thrombosis (see 'Special warnings and precautions for use').
- History of migraine with focal neurological symptoms.
- The presence of severe or multiple risk factor(s) for arterial thrombosis:
 - Diabetes mellitus with vascular involvement
 - Severe hypertension.
 - Severe dyslipoproteinemia
- Hereditary or acquired predisposition for venous or arterial thrombosis, such as APC-resistance, antithrombin-III-deficiency, activated protein C (APC) deficiency, protein S deficiency, hyperhomocysteinemia antiphospholipid-antibodies (anticardiolipin-antibodies, lupus anticoagulant).
- Pancreatitis or a history thereof if associated with severe hypertriglyceridemia.
- Severe hepatic disease as long as liver function values have not returned to normal.
- Use of direct-acting antiviral (DAA) medicinal products containing ombitasvir, paritaprevir, or dasabuvir, and combinations of these (see 'Interaction with other medicinal products and other forms of interaction')
- Severe renal insufficiency or acute renal failure.
- Presence or history of liver tumors (benign or malignant).
- Known or suspected sex-steroid influenced malignancies (e.g. of the genital organs or the breasts).
- Undiagnosed vaginal bleeding.
- Known or suspected pregnancy.
- Hypersensitivity to the active substances or to any of the excipients.

Special warnings and precautions for use

Warnings

If any of the conditions/risk factors mentioned below is present, the benefits of COC use should be weighed against the possible risks for each individual woman and discussed with woman before she decides to start using it. In the even of aggravation, exacerbation or first appearance of any of these conditions or risk factors, the woman should contact her physician. The physician should then decide on whether COC use should be discontinued.

Circulatory Disorders

Epidemiological studies have suggested an association between the use of COCs and an increased risk of arterial and venous thrombotic and thromboembolic diseases such as myocardial infarction, deep venous thrombosis, pulmonary embolism and of cerebrovascular accidents. These events occur rarely.

The risk of VTE is highest during the first year of use. This increased risk is present after initially starting a COC or restarting (following a 4 week or greater pill free interval) the same or a different COC. Data from a large, prospective 3-armed cohort study suggest that this increased risk is mainly present during the first 3 months.

Overall the risk for venous thromboembolism (VTE) in users of low estrogen dose (< 50 µg ethinylestradiol) COCs is two to threefold higher than for non-users of COCs who are not pregnant and remains lower than the risk associated with pregnancy and delivery.

VTE may be life-threatening or may have a fatal outcome (in 1-2 % of the cases).

Venous thromboembolism (VTE), manifesting as deep venous thrombosis and/or pulmonary embolism, may occur during the use of all COCs.

Extremely rarely, thrombosis has been reported to occur in other blood vessels, e.g. hepatic, mesenteric, renal, cerebral or retinal veins and arteries, in COC users.

Symptoms of deep venous thrombosis (DVT) can include: unilateral swelling of the leg or along a vein in the leg; pain or tenderness in the leg which may be felt only when standing or walking, increased warmth in the affected leg; red or discolored skin on the leg.

Symptoms of pulmonary embolism (PE) can include: sudden onset of unexplained shortness of breath or rapid breathing; sudden coughing which may bring up blood; sharp chest pain which may increase with deep breathing; sense of anxiety; severe light headedness or dizziness; rapid or irregular heartbeat. Some of these symptoms (e.g. "shortness of breath", "coughing") are non-specific and might be misinterpreted as more common or less severe events (e.g. respiratory tract infections).

An arterial thromboembolic event can include cerebrovascular accident, vascular occlusion or myocardial infarction (MI). Symptoms of a cerebrovascular accident can include: sudden numbness or weakness of the face, arm or leg, especially on one side of the body; sudden confusion, trouble speaking or understanding; sudden trouble seeing in one or both eyes; sudden trouble walking, dizziness, loss of balance or coordination; sudden, severe or prolonged headache with no known cause; loss of consciousness or fainting with or without seizure. Other signs of vascular occlusion can include: sudden pain, swelling and slight blue discoloration of an extremity; acute abdomen.

Symptoms of MI can include: pain, discomfort, pressure, heaviness, sensation of squeezing or fullness in the chest, arm, or below the breastbone; discomfort radiating to the back, jaw, throat, arm, stomach; fullness, indigestion or choking feeling; sweating, nausea, vomiting or dizziness; extreme weakness, anxiety, or shortness of breath; rapid or irregular heartbeats.

Arterial thromboembolic events may be life-threatening or may have a fatal outcome.

The potential for an increased synergistic risk of thrombosis should be considered in women who possess a combination of risk factors or exhibit a greater severity of an individual risk factor. This increased risk may be greater than a simple cumulative risk of the factors. A COC should not be prescribed in case of a negative risk benefit assessment (see 'Contraindications').

The risk of venous or arterial thrombotic/thromboembolic events or of a cerebrovascular accident increases with:

- age;
- obesity (body mass index over 30 kg/m²);
- a positive family history (i.e. venous or arterial thromboembolism ever in a sibling or parent at a relatively early age). If a hereditary predisposition is known or suspected, the woman should be referred to a specialist for advice before deciding about any COC use;
- prolonged immobilization, major surgery, any surgery to the legs, or major trauma. In these situations it is advisable to discontinue COC use (in the case of elective surgery at least four weeks in advance) and not to resume until two weeks after complete remobilization.
- smoking (with heavier smoking and increasing age the risk further increases, especially in women over 35 years of age);
- dyslipoproteinemia;
- hypertension;
- migraine;
- valvular heart disease;
- atrial fibrillation;

The presence of one serious risk factor or multiple risk factor for venous or arterial diseases, respectively, can also constitute a contra-indication. The possibility of anticoagulant therapy should also be taken into account. COC users should be specifically pointed out to contact their physician in case of possible symptoms of thrombosis. In case of suspected or confirmed thrombosis, COC use should be discontinued. Adequate alternative contraception should be initiated because of the teratogenicity of anticoagulant therapy (coumarins)

There is no consensus about the possible role of varicose veins and superficial thrombophlebitis in venous thromboembolism.

The increased risk of thromboembolism in the puerperium must be considered (for information on pregnancy and lactation see section 'Pregnancy and lactation').

Other medical conditions which have been associated with adverse circulatory events include diabetes mellitus, systemic lupus erythematosus, hemolytic uremic syndrome, chronic inflammatory bowel disease (Crohn's disease or ulcerative colitis) and sickle cell disease.

An increase in frequency or severity of migraine during COC use (which may be prodromal of a cerebrovascular event) may be a reason for immediate discontinuation of the COC.

Biochemical factors that may be indicative of hereditary or acquired predisposition for venous or arterial thrombosis include Activated Protein C (APC) resistance, hyperhomocysteinemia, antithrombin-III deficiency, protein C deficiency, protein S deficiency, antiphospholipid antibodies (anticardiolipin antibodies, lupus anticoagulant).

When considering risk/benefit, the physician should take into account that adequate treatment of a condition may reduce the associated risk of thrombosis and that the risk associated with pregnancy is higher than that associated with low-dose COCs (<0.05 mg ethinylestradiol).

Tumors

The most important risk factor for cervical cancer is persistent HPV infection. Some epidemiological studies have indicated that long-term use of COCs may further contribute to this increased risk but there continues to be controversy about the extent to which this finding is attributable to confounding effects, e.g., cervical screening and sexual behaviour including use of barrier contraceptives.

A meta-analysis from 54 epidemiological studies reported that there is a slightly increased relative risk (RR = 1.24) of having breast cancer diagnosed in women who are currently using COCs. The excess risk gradually disappears during the course of the 10 years after cessation of COC use. Because breast cancer is rare in women under 40 years of age, the excess number of breast cancer diagnoses in current and recent COC users is small in relation to the overall risk of breast cancer. These studies do not provide evidence for causation. The observed pattern of increased risk may be due to an earlier diagnosis of breast cancer in COC users, the biological effects of COCs or a combination of both. The breast cancers diagnosed in ever-users tend to be less advanced clinically than the cancers diagnosed in never-users.

In rare cases, benign liver tumors, and even more rarely, malignant liver tumors have been reported in users of COCs. In isolated cases, these tumors have led to life-threatening intra-abdominal hemorrhages. A liver tumor should be considered in the differential diagnosis when severe upper abdominal pain, liver enlargement or signs of intra-abdominal hemorrhage occur in women taking COCs.

Malignancies may be life-threatening or may have a fatal outcome.

Other conditions

Potassium excretion capacity may be limited in patients with renal insufficiency. In these patients the theoretical risk of hyperkalemia by using Yasmin should be minimized by checking serum potassium during the first treatment cycle after start of treatment.

Women with hypertriglyceridemia, or a family history thereof, may be at an increased risk of pancreatitis when using COCs.

Although small increases in blood pressure have been reported in many women taking COCs, clinically relevant increases are rare. The antimineralocorticoid effect of drospirenone may counteract ethinylestradiol-induced increases in blood pressure observed in normotensive women using other combined oral contraceptives. However, if a sustained clinically significant hypertension develops during the use of a COC then it is prudent for the physician to withdraw the COC and treat the hypertension. Where considered appropriate, COC use may be resumed if normotensive values can be achieved with antihypertensive therapy.

The following conditions have been reported to occur or deteriorate with both pregnancy and COC use, but the evidence of an association with COC use is inconclusive: jaundice and/or pruritus related to cholestasis; gallstone formation; porphyria; systemic lupus erythematosus; hemolytic uremic syndrome; Sydenham's chorea; herpes gestationis; otosclerosis-related hearing loss.

In women with hereditary angioedema exogenous estrogens may induce or exacerbate symptoms of angioedema.

Acute or chronic disturbances of liver function may necessitate the discontinuation of COC use until markers of liver function return to normal. Recurrence of cholestatic jaundice which occurred first during pregnancy or previous use of sex steroids necessitates the discontinuation of COCs.

Although COCs may have an effect on peripheral insulin resistance and glucose tolerance, there is no evidence for a need to alter the therapeutic regimen in diabetics using low-dose COCs (containing < 0.05 mg ethinylestradiol). However, diabetic women should be carefully observed while taking COCs particularly in the early stage of COCs.

Crohn's disease and ulcerative colitis have been associated with COC use.

Chloasma may occasionally occur, especially in women with a history of chloasma gravidarum. Women with a tendency to chloasma should avoid exposure to the sun or ultraviolet radiation whilst taking COCs.

Each film-coated tablet of this medicinal product contains 46 mg lactose per tablet. Patients with rare hereditary problems of galactose intolerance, the Lapp lactase deficiency or glucose-galactose malabsorption who are on a lactose-free diet should take this amount into consideration.

Medical examination/consultation

A complete medical history and physical examination should be taken prior to the initiation or reinstitution of COC use, guided by the contraindications (Section 'Contraindications') and warnings (Section 'Warnings'), and should be repeated periodically. Periodic medical assessment is also of importance because contraindications (e.g. transient ischaemic attack, etc.) or risk factors (e.g. a family history of venous or arterial thrombosis) may appear for the first time during the use of a COC. Three months after initiation of Yasmin the women should return for a medical check-up, the blood pressure should be measured and an enquiry should be made after any questions, complaints or the occurrence of undesirable effects. The frequency and nature of these assessment should be based on established practice guidelines and be adapted to the individual woman but should generally include special reference to blood pressure, breast, abdomen and pelvic organs, including cervical cytology.

Women should be advised that oral contraceptives do not protect against HIV infections (AIDS) and other sexually transmitted diseases.

Reduced efficacy

The efficacy of COCs may be reduced in the event of e.g. missed tablets (section 'Management of missed tablets'), gastro-intestinal disturbances (section 'Advice in case of gastro-intestinal disturbances') during tablet taking or concomitant medication (section 'Interaction with other medicinal products and other forms of interaction').

Reduced cycle control

With all COCs, irregular bleeding (spotting or breakthrough bleeding) may occur, especially during the first months of use. Therefore, the evaluation of any irregular bleeding is only meaningful after an adaptation interval of about three cycles.

If bleeding irregularities persist or occur after previously regular cycles, then non-hormonal causes should be considered and adequate diagnostic measures are indicated to exclude malignancy or pregnancy. These may include curettage.

In some women withdrawal bleeding may not occur during the tablet-free interval. If the COC has been taken according to the directions described in section 'Dosage and method of administration', it is unlikely that the woman is pregnant. However, if the COC has not been taken according to these directions prior to the first missed withdrawal bleed or if two withdrawal bleeds are missed, pregnancy must be ruled out before COC use is continued.

Interaction with other medicinal products and other forms of interaction

Note: The prescribing information of concomitant medications should be consulted to identify potential interactions.

Effects of other medicinal products on Yasmin

Interactions can occur with drugs that induce microsomal enzymes which can result in increased clearance of sex hormones and which may lead to breakthrough bleeding and/or contraceptive failure.

Enzyme induction can already be observed after a few days of treatment. Maximal enzyme induction is generally seen within a few weeks. After the cessation of drug therapy enzyme induction may be sustained for about 4 weeks.

Women on treatment with any of these drugs should temporarily use a barrier method in addition to the COC or choose another method of contraception. The barrier method should be used during the time of concomitant drug administration and for 28 days after their discontinuation. If the period during which the barrier method is used runs beyond the end of the tablets in the COC pack, the next COC pack should be started without the usual tablet-free interval.

Substances increasing the clearance of COCs (diminished efficacy of COCs by enzyme-induction), e.g.:

Phenytoin, barbiturates, primidone, carbamazepine, rifampicin, and possibly also oxcarbazepine, topiramate, felbamate, griseofulvin and products containing St. John's wort.

Antibiotics (interference with enterohepatic circulation): Some clinical reports suggest that enterohepatic circulation of estrogens may decrease when certain antibiotic agents are given, which may reduce ethinylestradiol concentrations (e.g. penicillins, tetracyclines).

Substances with variable effects on the clearance of COCs, e.g.:

When co-administered with COCs, many HIV/HCV protease inhibitors and non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors can increase or decrease plasma concentrations of estrogen or progestin. These changes may be clinically relevant in some cases.

In women on long-term treatment with hepatic enzyme-inducing drugs, experts have recommended to increase the contraceptive steroid dose. If a high contraceptive dosage is not desirable or appears to be unsatisfactory or unreliable, e.g. in the case of irregular bleeding, another, non-hormonal, method of contraception should be advised.

Substances decreasing the clearance of COCs (enzyme inhibitors)

Strong and moderate CYP3A4 inhibitors such as azole antifungals (e.g. itraconazole, voriconazole, fluconazole), verapamil, macrolides (e.g. clarithromycin, erythromycin), diltiazem and grapefruit juice can increase plasma concentrations of the estrogen or the progestin or both.

In a multiple dose study with a drospirenone (3 mg/day)/ethinylestradiol (0.02 mg/day) combination, co-administration of the strong CYP3A4 inhibitor ketoconazole for 10 days increased the AUC (0-24h) of drospirenone and ethinylestradiol 2.68-fold (90% CI: 2.44, 2.95) and 1.40-fold (90%CI: 1.31, 1.49), respectively.

Etoricoxib doses of 60 to 120 mg/day have been shown to increase plasma concentrations of ethinylestradiol 1.4 to 1.6-fold, respectively when taken concomitantly with a combined hormonal contraceptive containing 0.035 mg ethinylestradiol.

Effects of COCs on other medicinal products

COCs may affect the metabolism of certain other drugs. Accordingly, plasma and tissue concentrations may either increase (e.g. cyclosporin) or decrease (e.g. lamotrigine).

In vitro, drospirenone is capable to inhibit weakly to moderately the cytochrome P450 enzymes CYP1A1, CYP2C9, CYP2C19 and CYP3A4.

Based on in vivo interaction studies in female volunteers using omeprazole, simvastatin or midazolam as marker substrates, a clinically relevant interaction of drospirenone at doses of 3 mg with the cytochrome P450 mediated metabolism of other drugs is unlikely.

In vitro, ethinylestradiol is a reversible inhibitor of CYP2C19, CYP1A1 and CYP1A2 as well as a mechanism based inhibitor of CYP3A4/5, CYP2C8, and CYP2J2. In clinical studies, administration of a hormonal contraceptive containing ethinylestradiol did not lead to any increase or only to a weak increase in plasma concentrations of CYP3A4 substrates (e.g. midazolam) while plasma concentrations of CYP1A2 substrates can increase weakly (e.g. theophylline) or moderately (e.g. melatonin and tizanidine).

Pharmacodynamic interactions

Co-administration of ethinylestradiol-containing medicinal products with direct-acting antiviral (DAA) medicinal products containing ombitasvir, paritaprevir, or dasabuvir, and combinations of these has been shown to be associated with increases in ALT levels to greater than 20 times the upper limit of normal in healthy female subjects and HCV infected women (see '[Contraindications](#)').

Other forms of interaction

Serum potassium

There is a theoretical potential for an increase in serum potassium in women taking Yasmin with other drugs that may increase serum potassium levels. Such drugs include angiotensin-II-receptor antagonists, potassium-sparing diuretics, and aldosterone antagonists. However, in studies evaluating the interaction of drospirenone (combined with estradiol) with an ACE inhibitor or indomethacin, no clinically or statistically significant differences in serum potassium concentrations were observed.

- **Laboratory tests**

The use of contraceptive steroids may influence the results of certain laboratory tests, including biochemical parameters of liver, thyroid, adrenal and renal function, plasma levels of (carrier) proteins, e.g. corticosteroid binding globulin and lipid/lipoprotein fractions, parameters of carbohydrate metabolism and parameters of coagulation and fibrinolysis. Changes generally remain within the normal laboratory range. Drospirenone causes an increase in plasma renin activity and plasma aldosterone induced by its mild antimineralocorticoid activity.

Pregnancy and lactation

Pregnancy

Yasmin is not indicated during pregnancy. If pregnancy occurs during treatment with Yasmin, further intake must be stopped. However, extensive epidemiological studies have revealed neither an increased risk of birth defects in children born to women who used COCs prior to pregnancy, nor a teratogenic effect when COCs were taken inadvertently during early pregnancy.

The available data regarding the use of Yasmin during pregnancy are too limited to permit conclusions concerning negative effects of Yasmin on pregnancy, health of the fetus or neonate. No relevant epidemiological data are available yet.

Lactation

Lactation may be influenced by COCs as they may reduce the quantity and change the composition of breast milk. Therefore, the use of COCs should generally not be recommended until the nursing mother has completely weaned her child. Small amounts of the contraceptive steroids and/or their metabolites may be excreted with the milk.

Effects on ability to drive and use machines

No studies on the effects on the ability to drive and use machines have been performed. No effects on ability to drive and use machines have been observed in users of COCs.

Undesirable effects

Summary of the safety profile

The most commonly reported adverse reactions with Yasmin are nausea and breast pain. They occur in > 6 % of users.

Serious adverse reactions are arterial and venous thromboembolism.

Tabulated list of adverse reactions

The frequencies of ADRs reported in clinical trials with Yasmin (N=4897) are summarised in the table below. Within each frequency grouping, ADRs are presented in order of decreasing seriousness. Frequencies are defined as common ($\geq 1/100$ to $< 1/10$) and rare ($\geq 1/10,000$ to $< 1/1000$). Additional ADRs identified only during postmarketing surveillance, and for which a frequency could not be estimated, are listed under 'not known'.

System Organ Class (MedDRA)	Common	Rare	Not known
Psychiatric disorders	Emotional lability Depression/ depressive mood Decrease and loss of libido		
Nervous system disorders	Migraine		
Vascular disorders		Venous and arterial thromboembolic events*	
Gastrointestinal disorders	Nausea		
Skin and subcutaneous tissue disorders			Erythema multiforme
Reproductive system and breast disorders	Breast pain Unscheduled uterine bleeding Genital tract bleeding not further specified		

Adverse events in clinical studies were coded using the MedDRA dictionary (version 12.1). Different MedDRA terms representing the same medical phenomenon have been grouped together as single adverse reactions to avoid diluting or obscuring the true effect.

- * - Estimated frequency, from epidemiological studies encompassing a group of combined oral contraceptives. Frequency was borderline to Very Rare.
- 'Venous and arterial thromboembolic events' summarizes the following Medical Entities: Peripheral deep venous occlusion, thrombosis and embolism/Pulmonary vascular occlusion, thrombosis, embolism and infarction/Myocardial infarction/Cerebral infarction and stroke not specified as hemorrhagic

For venous and arterial thromboembolic events and migraine see also sections 'Contraindications', 'Special warnings and precautions for use'.

The MedDRA preferred term is used to describe a certain reaction and its synonyms and related conditions. ADR term representation is based on MedDRA version 12.1.

Description of selected adverse reactions

Adverse reactions with very low frequency or with delayed onset of symptoms which are considered to be related to the group of combined oral contraceptives are listed below (see also sections "Contraindications", "Special warnings and precautions for use"):

Tumors

- The frequency of diagnosis of breast cancer is very slightly increased among OC users. As breast cancer is rare in women under 40 years of age the excess number is small in relation to the overall risk of breast cancer. Causation with COC use is unknown.
- Liver tumors (benign and malignant)

Other conditions

- Erythema nodosum
- Women with hypertriglyceridemia (increased risk of pancreatitis when using COCs)
- Hypertension
- Occurrence or deterioration of conditions for which association with COC use is not conclusive: jaundice and/or pruritus related to cholestasis; gallstone formation; porphyria; systemic lupus erythematosus; hemolytic uremic syndrome; Sydenham's chorea; herpes gestationis; otosclerosis-related hearing loss
- In women with hereditary angioedema exogenous estrogens may induce or exacerbate symptoms of angioedema
- Liver function disturbances
- Changes in glucose tolerance or effect on peripheral insulin resistance
- Crohn's disease, ulcerative colitis.
- Chloasma
- Hypersensitivity (including symptoms such as rash, urticaria)

Interactions

Breakthrough bleeding and/or contraceptive failure may result from interactions of other drugs (enzyme inducers) with oral contraceptives (see section 'Interaction with other medicinal products and other forms of interaction').

Overdose

There has not yet been any clinical experience of overdose with Yasmin. On the basis of general experience with combined oral contraceptives, symptoms that may occur in this case are: nausea, vomiting and withdrawal bleeding. There are no antidotes and further treatment should be symptomatic.

List of excipients

ferric oxide pigment, yellow
hydroxypropylmethyl cellulose
lactose monohydrate
macrogol 6000
magnesium stearate
maize starch (corn starch)
modified starch (pregelatinized starch)
povidone 25000
talc
titanium dioxide

Presentation

Box, Blister pack containing 21 tablets

Reg. No.: **XXXXXXXXXXXXXXXX**

Storage

Do not store above 30°C

Store all drugs properly and keep them out of reach of children

Harus dengan resep dokter

Manufactured by:

Bayer Weimar GmbH und Co. KG, Weimar-Germany

released by Bayer AG, Berlin-Germany

Imported by:

PT. Bayer Indonesia,

Depok-Indonesia

Name of Product/Active ingredient/Dosage form/Version/Date of approval
YASMIN/Ethinylestradiol+Drospirenone/Film coated tablet/Renewal 2023

**YASMIN®****Tablet salut selaput**

Informasi penting, bacalah secara seksama!

Komposisi

21 tablet film salut selaput berwarna kuning muda mengandung hormon:
Setiap tablet salut selaput berisi 3 mg Drospirenon dan 0,03 mg Etinilestradiol

Sifat-Sifat Farmakologi

Sifat-Sifat Farmakodinamik

Efek kontrasepsi KOK didasarkan atas interaksi dari berbagai faktor, yang terpenting adalah menghambat ovulasi dan perubahan-perubahan sekresi leher rahim.

Studi keamanan paska pemasaran menunjukkan frekuensi kisaran diagnosis VTE antara 7-10 dari 10.000 wanita pengguna KOK yang mengandung estrogen dosis rendah (<50 µg etinilestradiol). Sebagian besar data yang tersedia memperlihatkan bahwa frekuensi diagnosis VTE rata-rata sebesar 4 dari 10.000 wanita bukan pengguna KOK dan tidak hamil, dan rata-rata antara 20 sampai 30 dari 10.000 wanita hamil dan setelah melahirkan.

Peningkatan risiko VTE terkait dengan penggunaan KOK dikarenakan komponen estrogen. Masih ada perdebatan ilmiah tentang efek modulasi pada risiko VTE oleh komponen progestin kontrasepsi oral kombinasi. Studi epidemiologis yang membandingkan risiko VTE terkait dengan penggunaan etinilestradiol / drospirenone terhadap penggunaan kontrasepsi oral kombinasi yang mengandung levonorgestrel menunjukkan hasil yang berbeda mulai dari tidak ada perbedaan risiko hingga peningkatan risiko tiga kali lipat. Kebanyakan studi dilakukan pada Yasmin

Dua studi paska pemasaran telah dilakukan khusus untuk etinilestradiol / drospirenone 0,03 mg / 3 mg (Yasmin). Pada satu studi surveilans prospektif aktif tersebut, kejadian VTE pada wanita dengan atau tanpa faktor risiko lain VTE, yang menggunakan Yasmin, sama dengan pengguna KOK yang mengandung levonorgestrel dan KOK lainnya (dari berbagai produk KOK lainnya). Hal ini telah dikonfirmasi pada studi prospektif dan terkontrol dengan membandingkan pengguna Yasmin terhadap pengguna KOK lain yang menunjukkan kejadian VTE yang sama di antara semua Kohort.

Selain melindungi terhadap kehamilan, KOK memiliki beberapa sifat positif, selain sifat-sifat negatif (lihat 'Peringatan', 'Efek yang tidak diinginkan'), yang berguna dalam menentukan metode kontrol kelahiran. Siklus haid menjadi lebih teratur dan nyeri menstruasi serta darah haid berkurang. Berkurangnya darah haid menyebabkan berkurangnya defisiensi besi.

Drospirenon memiliki manfaat lainnya selain sebagai kontrasepsi. Drospirenon mempunyai sifat sebagai antimineralokortikoid yang dapat mencegah kenaikan berat badan dan gejala lainnya yang disebabkan oleh retensi cairan. Hal tersebut dapat menghilangkan retensi natrium yang terkait dengan estrogen, memberikan toleransi yang baik dan memberikan efek positif pada sindrom pramenstruasi. Kombinasi drospirenon dengan etinilestradiol memperlihatkan profil lipid yang menguntungkan dengan meningkatnya HDL. Drospirenon membuat aktivitas antiandrogenik yang berperan penting terhadap efek positif pada kulit dan mengurangi luka pada jerawat serta produksi kelenjar minyak. Selain itu, drospirenon tidak menghilangkan peningkatan SHBG berkaitan dengan etinilestradiol yang berguna untuk mengikat dan menginaktifkan androgen endogen.

Drospirenon tidak mempunyai aktivitas androgenik, estrogenik, glukokortikoid dan antiglukokortikoid. Hal ini, bersama sifat-sifat antimineralokortikoid dan antiandrogenik, menyebabkan profil biokimia dan farmakologis mirip dengan hormon progesteron alami. Selain itu, risiko kanker endometrium dan kanker ovarium juga berkurang. Dosis KOK yang lebih tinggi (50 µg etinilestradiol) terbukti mengurangi terjadinya kista ovarium, penyakit radang panggul, kelainan payudara jinak, dan kehamilan ektopik. Apakah ini juga berlaku untuk KOK dosis lebih rendah, masih perlu dibuktikan.

Sifat-sifat Farmakokinetik

Drospirenon

Absorpsi

Drospirenon yang diberikan secara oral diserap secara cepat dan hampir lengkap. Kadar maksimum obat dalam serum sekitar 37 ng/ml tercapai dalam 1–2 jam setelah pemberian.
Bioavailabilitas antara 76%-85%. Pemberian bersama makanan tidak mempengaruhi bioavailabilitas.

Distribusi

Drospirenon terikat dengan serum albumin dan tidak berikatan dengan globulin-hormon seks (SHBG) maupun ikatan globulin-kortikoid (CBG). Hanya 3–5% dari total kadar serum obat terdapat sebagai steroid bebas, 95–97% terikat secara tidak spesifik terhadap albumin. Peningkatan SHBG yang dipicu etinilestradiol tidak mempengaruhi ikatan serum protein dari drospirenon. Volume distribusi drospirenon rata-rata adalah 3,7–4,2 l/kg.

Metabolisme

Drospirenon secara ekstensif dimetabolisme setelah pemberian oral. Metabolit utama dalam plasma adalah bentuk asam dari drospirenon, diperoleh melalui pembukaan cincin lakton, dan 4,5–dihidro-drospirenon–3–sulfat, dibentuk oleh reduksi dan sulfatasi berikutnya. Drospirenon juga dimetabolisme oksidatif yang dikatalis oleh CYP 3A4.

Kecepatan klirens metabolisme drospirenon dalam serum berkisar 1,2–1,5 ml/menit/kg.

Eliminasi

Kadar serum drospirenon berkurang dalam dua fase. Fase disposisi terminal ditandai oleh waktu paruh sekitar 31 jam. Drospirenon tidak diekskresi dalam bentuk utuh. Metabolit diekskresikan melalui empedu dan urin dengan rasio sekitar 1,2–1,4. Waktu paruh ekskresi metabolit dengan urin dan tinja sekitar 1,7 hari.

Kondisi steady-state

Farmakokinetik drospirenon tidak dipengaruhi oleh kadar SHBG. Pada pemberian setiap hari kadar serum obat meningkat sekitar 2 sampai 3 kali lipat pada kondisi *steady-state* selama paruh kedua siklus pengobatan.

Populasi Khusus

- *Efek dari gangguan ginjal*

Kadar serum *steady-state* drospirenon pada wanita dengan gangguan ringan (klirens kreatinin CL_{Cr}, 50–80 ml/menit) sama seperti pada wanita dengan fungsi ginjal normal (CL_{Cr} >80 ml/menit). Kadar serum drospirenon rata-rata 37% lebih tinggi pada wanita dengan gangguan ginjal sedang (CL_{Cr} 30–50 ml/menit) dibandingkan wanita dengan fungsi ginjal normal. Pemberian drospirenon ditoleransi dengan baik oleh semua kelompok. Secara klinis, pemberian drospirenon tidak menimbulkan efek yang signifikan terhadap kadar serum kalium.

- *Efek dari gangguan hati*

Pada wanita dengan fungsi hati sedang (Child-Pugh B), profil konsentrasi serum rata-rata drospirenon dengan waktu sebanding dengan wanita dengan fungsi hati normal selama fase absorpsi/distribusi dengan nilai C_{maksimum} sama. Waktu paruh terminal rata-rata drospirenon pada sukarelawan dengan gangguan hati sedang 1,8 kali lebih besar dibandingkan sukarelawan dengan fungsi hati normal.

Sekitar 50% penurunan dari klirens oral (CL_f) terlihat pada sukarelawan dengan gangguan hati sedang dibandingkan pada sukarelawan dengan fungsi hati normal. Penurunan klirens drospirenon yang terlihat pada sukarelawan dengan gangguan hati sedang dibandingkan pada sukarelawan normal tidak menyebabkan perbedaan berarti dalam kadar serum kalium antara kedua kelompok sukarelawan. Bahkan pada diabetes dan pemberian bersama spironolakton (dua faktor penyebab hiperkalemia), tidak terlihat peningkatan kadar serum kalium di atas batas atas normal. Dapat disimpulkan bahwa drospirenon ditoleransi dengan baik pada pasien dengan gangguan hati ringan atau sedang (Child-Pugh B).

- *Kelompok etnis*

Dampak faktor etnis terhadap farmakokinetik drospirenon dan etinilestradiol diteliti setelah pemberian oral tunggal dan berulang setiap hari pada wanita muda, Kaukasia dan bangsa Jepang. Hasilnya menunjukkan bahwa perbedaan etnis antara wanita Kaukasia dan wanita Jepang secara klinis tidak mempengaruhi farmakokinetik dari drospirenon dan etinilestradiol.

Etinilestradiol

Absorpsi

Pada pemakaian secara oral, etinilestradiol diabsorpsi dengan cepat dan menyeluruh. Kadar puncak serum sekitar 54–100 pg/ml tercapai sekitar 1–2 jam setelah pemberian 30 µg. Selama absorpsi dan metabolisme hati lintas pertama, etinilestradiol dimetabolisme secara ekstensif, dan menghasilkan bioavailabilitas oral rata-rata sekitar 45% dengan besar variasi interindividual sekitar 20–65%. Pemberian bersama makanan mengurangi bioavailabilitas etinilestradiol sekitar 25% subyek uji dan tidak terlihat perubahan pada subyek lainnya.

Distribusi

Etinilestradiol terikat kuat, tetapi tidak spesifik dengan serum albumin (sekitar 98%), dan memicu peningkatan kadar serum SHBG & CBG. Volume distribusi ditentukan sekitar 2,8-8,6 l/kg.

Metabolisme

Etinilestradiol mengalami metabolisme fase pertama di hati dan usus besar. Etinilestradiol dan metabolit oksidatifnya terkonjugasi dengan glukuronida atau sulfat. Laju klirens metabolik sekitar 2,3-7 ml/menit/kg.

Eliminasi

Etinilestradiol tidak diekskresi dalam bentuk utuh dalam jumlah yang bermakna. Metabolit etinilestradiol diekskresi melalui saluran urin dan empedu dengan rasio 4:6. Waktu paruh ekskresi metabolit sekitar 1 hari. Waktu paruh eliminasi sekitar 20 jam.

Kondisi steady-state

Kondisi *steady-state* tercapai dalam paruh kedua dari siklus pengobatan dan kadar serum etinilestradiol berakumulasi dengan faktor sekitar 1,4 sampai 2,1

Indikasi

Kontrasepsi oral, dengan efek antimineralokortikoid dan antiandrogenik yang bermanfaat untuk wanita yang mendapatkan hormon berhubungan dengan retensi cairan dan gejala yang ditimbulkan dan untuk wanita yang mempunyai jerawat dan seborea.

Dosis dan Cara pemberian

Cara pemberian

Secara oral

Aturan dosis

Cara Minum Yasmin

Jika diminum dengan benar, angka kegagalan dengan kontrasepsi oral kombinasi sekitar 1% per tahun. Angka kegagalan bisa meningkat jika tablet lupa diminum atau tidak diminum dengan benar.

Tablet harus diminum setiap hari tanpa henti sesuai dengan petunjuk yang terdapat pada kemasan, pada waktu yang kira-kira sama, dengan sedikit air secukupnya dan sebaiknya tidak pada jam sebelum atau sesudah makan. Satu tablet diminum setiap hari selama 21 hari berturut-turut. Kemasan berikutnya dimulai setelah 7 hari masa bebas tablet, selama waktu perdarahan lutut biasanya terjadi. Perdarahan lutut biasanya terjadi pada hari ke 2-3 setelah salut selaput terakhir dan tidak berhenti sebelum setelah kemasan berikutnya mulai diminum.

Cara mulai minum Yasmin

- *Tidak menggunakan kontrasepsi hormonal sebelumnya (pada bulan sebelumnya)*

Pemakaian tablet harus dimulai pada hari ke-1 dari siklus alami wanita (hari pertama menstruasi). Mulai pada hari ke 2-5 diperbolehkan, akan tetapi selama siklus pertama dianjurkan menggunakan kontrasepsi metode penghalang sebagai tambahan selama 7 hari pertama minum tablet.

- *Pindah dari kontrasepsi oral kombinasi lain*

Yasmin sebaiknya dimulai pada hari setelah tablet mengandung hormon terakhir dari KOK sebelumnya, selambat-lambatnya pada hari setelah masa bebas tablet atau masa minum tablet bebas hormon dari KOK sebelumnya.

- *Pindah dari metode progestogen saja (minipil, suntik, implan) atau dari sistem intrauterin (IUS) yang melepaskan progestogen*

Pasien dapat berpindah dari metode minipil kapan saja (pada hari pelepasan alat untuk perpindahan dari implan atau IUS, pada hari penyuntikan berikutnya untuk perpindahan dari suntik), tetapi sebaiknya untuk semua keadaan tersebut dianjurkan untuk menggunakan kontrasepsi metode penghalang selama 7 hari pertama minum tablet.

- *Setelah keguguran trimester pertama.*

Pasien boleh segera menggunakannya. Jika hal itu dilakukan dia tidak perlu menggunakan kontrasepsi tambahan.

- *Setelah melahirkan atau setelah keguguran trimester kedua*
Untuk wanita menyusui lihat bagian 'Kehamilan dan menyusui'

Pasien dianjurkan untuk dimulai pada hari ke 21-28 setelah melahirkan atau setelah keguguran trimester kedua. Jika dimulai setelah itu, pasien dianjurkan menggunakan metode penghalang tambahan selama 7 hari pertama setelah tablet diminum.

Akan tetapi jika sudah melakukan hubungan seks, kehamilan harus dipastikan tidak terjadi sebelum penggunaan KOK dimulai atau pasien harus menunggu sampai masa menstruasinya yang pertama.

Penanganan lupa minum tablet

Jika lupa minum tablet **kurang dari 12 jam**, daya perlindungan kontrasepsinya tidak berkurang. Tablet harus segera diminum setelah pasien ingat dan tablet berikutnya kembali diminum pada waktu biasa.

Jika lupa minum **lebih dari 12 jam**, daya perlindungan kontrasepsinya mungkin berkurang. Penanganan lupa minum tablet dapat mengikuti dua aturan dasar berikut ini:

1. Pemakaian tablet harus terus dilanjutkan lebih dari 7 hari.
2. 7 hari pemakaian tablet yang terus menerus diperlukan untuk mendapatkan penekanan yang memadai pada poros hipotalamus-pituitari-indung telur.

Dengan demikian, saran berikut dapat diberikan dalam praktek sehari-hari:

- *Minggu ke-1*

Pasien harus segera minum tablet yang terlupa, meskipun berarti minum dua tablet secara bersamaan. Tablet berikutnya diminum seperti biasa. Sebagai tambahan, supaya digunakan metode penghalang seperti kondom selama 7 hari berikutnya. Jika terjadi hubungan seks dalam masa 7 hari sebelumnya, kemungkinan terjadinya kehamilan harus dipertimbangkan. Makin banyak tablet yang terlupa dan makin dekat terlupanya ke masa minum tablet plasebo, makin tinggi risiko terjadinya kehamilan.

- *Minggu ke-2*

Pasien harus segera minum tablet yang terlupa, meskipun berarti minum dua tablet secara bersamaan. Tablet berikutnya diminum seperti biasa. Jika pasien tersebut sudah minum tabletnya secara benar dalam masa 7 hari sebelum tablet yang terlupa, tidak perlu menggunakan kontrasepsi tambahan. Tetapi, kalau bukan demikian yang terjadi, atau jika dia lupa minum lebih dari 1 tablet, pasien dianjurkan untuk menggunakan kontrasepsi tambahan selama 7 hari.

- *Minggu ke-3*

Risiko berkurangnya efektifitas sangat nyata karena makin mendekatnya masa minum tablet plasebo. Walaupun demikian, dengan mengatur jadwal minum tablet, berkurangnya perlindungan kontrasepsi dapat dicegah. Dengan mengikuti salah satu dari dua pilihan berikut, tidak perlu menggunakan kontrasepsi tambahan, asalkan dalam masa 7 hari sebelum tablet yang terlupa pertama sudah diminum dengan benar. Jika tidak demikian, pasien dianjurkan agar mengikuti pilihan pertama dari dua pilihan berikut ini dan untuk menggunakan pencegahan tambahan untuk masa 7 hari berikutnya.

1. Pasien harus minum tablet yang terlupa segera setelah dia mengingatnya, walaupun ini berarti harus minum dua tablet secara bersamaan. Tablet selanjutnya diminum seperti biasa. Kemasan berikutnya harus segera mulai diminum setelah kemasan sebelumnya selesai, supaya tidak ada lagi tablet yang terlupa. Pasien tidak akan mengalami perdarahan lutut sampai tablet aktif dari kemasan kedua habis, tetapi mungkin mengalami perdarahan bercak atau perdarahan antar siklus dalam masa minum tablet.
2. Pasien dapat juga dianjurkan untuk menghentikan minum tablet dari kemasan yang sekarang. Kemudian melakukan masa bebas tablet sampai 7 hari, termasuk hari dimana dia lupa minum tablet, dan kemudian dilanjutkan dengan kemasan berikutnya.

Jika pasien lupa minum tablet dan setelah itu tidak mengalami perdarahan lutut pada masa minum tablet plasebo, kemungkinan terjadinya kehamilan harus dipertimbangkan.

Saran pada kasus gangguan lambung

Pada kasus gangguan lambung parah, absorpsi mungkin tidak sempurna dan sebaiknya digunakan alat kontrasepsi tambahan.

Jika terjadi muntah–muntah dalam waktu 3–4 jam setelah minum tablet, anjuran mengenai lupa minum tablet pada bagian penanganan lupa minum tablet dapat diberlakukan. Jika pasien tidak mau merubah jadwal minum tabletnya yang normal, dia harus minum tablet tambahan yang diperlukan dari kemasan lain.

Cara menggeser atau menunda menstruasi

Untuk menunda menstruasi, pasien harus meneruskan dengan kemasan Yasmin lainnya tanpa minum tablet plasebo. Penundaan dapat dilakukan selama mungkin sampai tablet aktif terakhir dari kemasan kedua.

Selama penundaan, pasien dapat mengalami perdarahan antar siklus atau perdarahan bercak. Penggunaan Yasmin dilanjutkan kembali setelah 7 hari masa bebas tablet.

Untuk menggeser menstruasi ke hari lain, pasien dianjurkan untuk memperpendek fase tablet plasebo selama yang diinginkannya. Semakin pendek interval, maka semakin besar kemungkinan pasien tidak akan mengalami perdarahan lutut

dan akan mengalami perdarahan antar siklus atau perdarahan bercak selama menggunakan kemasan kedua (selama penundaan yang diinginkan).

Informasi tambahan untuk populasi khusus

Pasien Geriatri

Tidak diperuntukkan. Yasmin tidak diindikasikan setelah menopause

Pasien dengan gangguan hati

Yasmin dikontraindikasikan pada wanita dengan penyakit hati parah. Lihat pada bagian 'Kontraindikasi' dan 'Sifat Farmakokinetik'

Pasien dengan gangguan ginjal

Yasmin dikontraindikasikan pada wanita dengan insufisiensi ginjal parah dan gagal ginjal akut. Lihat bagian 'Kontraindikasi' dan 'Sifat Farmakokinetik'

Kontraindikasi

Kontrasepsi oral kombinasi (KOK) tidak boleh digunakan jika ada kondisi-kondisi di bawah ini. Jika kondisi tersebut terjadi pertama kali sejak menggunakan KOK, obat harus segera dihentikan.

- Mengidap atau memiliki riwayat trombosis/tromboemboli vena atau arteri (misal trombosis vena dalam, emboli paru, miokard infark) atau serangan pada pembuluh darah otak.
- Mengidap atau memiliki riwayat prodromi trombosis (misal serangan iskemik sementara, angina pectoris).
- Adanya risiko yang tinggi trombosis vena atau arteri (lihat Peringatan dan perhatian khusus penggunaan).
- Memiliki riwayat migrain dengan gejala-gejala neurologis fokal.
- Adanya faktor-faktor risiko berat atau berganda pada trombosis arteri:
 - Diabetes mellitus dengan kelainan vaskular
 - Hipertensi yang parah
 - Dislipoproteinemia yang parah
- Kecenderungan keturunan atau yang didapat belakangan untuk trombosis vena atau arteri, seperti resistensi APC, defisiensi antitrombin III, defisiensi protein aktif C (APC), defisiensi protein S, hiperhomosisteinemia, antibodi antifosfolipid (antibodi antikardiolipin, antikoagulan lupus)
- Pankreatitis atau riwayat pankreatitis jika terkait dengan hipertrigliseridemia berat.
- Mengidap atau memiliki riwayat penyakit hati yang parah selama fungsi hati belum kembali normal.
- Penggunaan produk medis antiviral kerja-langsung yang mengandung ombitasvir, paritaprevir, atau dasabuvir, dan kombinasinya (lihat 'Interaksi dengan obat lain dan bentuk interaksi lain')
- Insufisiensi ginjal parah atau gagal ginjal akut
- Mengidap atau memiliki riwayat tumor hati (jinak maupun ganas).
- Diketahui atau diduga adanya keganasan yang dipengaruhi oleh hormon seks (misal pada organ kelamin atau payudara).
- Pendarahan vagina yang tidak terdiagnosa.
- Diketahui atau diduga terjadi kehamilan.
- Hipersensitif terhadap zat aktif atau zat tambahan.

Peringatan dan perhatian khusus penggunaan

Peringatan

Jika ada kondisi/faktor risiko berikut, manfaat dari penggunaan KOK harus dipertimbangkan terhadap kemungkinan adanya risiko pada pasien dan didiskusikan dengan pasien sebelum ia memutuskan untuk mulai menggunakannya. Dalam hal bertambahnya, memburuknya atau kemunculan pertama dari kondisi atau faktor risiko berikut, pasien harus segera menghubungi dokternya. Dokter selanjutnya akan menentukan apakah KOK harus dihentikan.

Gangguan peredaran darah

Studi epidemiologis telah menunjukkan kaitan antara penggunaan KOK dan peningkatan risiko trombosis dan tromboemboli arteri dan vena seperti infark miokard, stroke, trombosis vena dalam, embolisme paru, dan serangan pembuluh darah otak. Kasus-kasus ini jarang sekali terjadi.

Risiko VTE paling tinggi terjadi pada tahun pertama penggunaan KOK. Peningkatan risiko terjadi pada saat awal atau mulai menggunakan KOK kembali (setelah 4 minggu atau interval yang lebih panjang) dengan menggunakan KOK yang sama atau berbeda. Data dari Studi *Cohort* besar prospektif pada 3 kelompok memperlihatkan bahwa peningkatan risiko terjadi selama 3 bulan pertama.

Secara keseluruhan risiko tromboemboli vena (VTE) pada pengguna KOK yang mengandung estrogen dosis rendah (<50 µg etinilestradiol) adalah dua sampai tiga kali lebih besar dibandingkan bukan pengguna KOK yang tidak hamil dan masih sangat rendah risikonya dalam kaitannya dengan kehamilan dan melahirkan.

VTE mungkin dapat mengancam jiwa atau mungkin berakibat fatal (pada 1-2% kasus yang terjadi).

Tromboemboli vena (VTE), bermanifestasi sebagai trombosis vena dalam dan/atau emboli paru, yang dapat terjadi selama penggunaan semua KOK.

Pada pengguna KOK, jarang sekali trombosis dilaporkan terjadi di pembuluh-pembuluh darah lain, misal hati, *mesenteric*, ginjal, otak atau vena dan arteri retina.

Gejala-gejala trombosis vena dalam (DVT) dapat berupa: pembengkakan tungkai unilateral atau sepanjang vena pada tungkai, nyeri atau bengkak pada kaki ketika berdiri atau berjalan, rasa panas pada kaki yang terserang, kulit pada kaki berwarna merah atau pucat.

Gejala-gejala emboli paru (PE) dapat berupa: nafas pendek atau sesak nafas mendadak, batuk mendadak yang disertai darah, nyeri dada disertai peningkatan nafas yang dalam, cemas, sakit kepala berat atau pusing, denyut jantung kencang atau tidak teratur. Beberapa dari gejala tersebut (misal nafas pendek, batuk) tidak spesifik dan dapat diartikan sebagai gejala yang umum dan tidak parah (seperti infeksi saluran pernafasan).

Serangan tromboembolik arteri berupa serangan pembuluh darah otak, oklusi vaskular atau infark miokard.

Gejala serangan pembuluh darah otak dapat berupa: kesemutan atau lemah pada wajah, lengan atau kaki mendadak, terutama pada satu sisi bagian tubuh, mendadak bingung, susah berbicara atau mengerti, gangguan penglihatan sebagian atau seluruhnya, susah berjalan, pusing, berkurang keseimbangan atau koordinasi, mendadak sakit kepala yang tiba-tiba, parah, atau berkepanjangan tanpa diketahui penyebabnya, hilangnya kesadaran atau pingsan. Gejala lain oklusi vaskular berupa: nyeri mendadak, bengkak, dan memar pada tangan dan kaki, sakit perut akut.

Gejala-gejala infark miokard dapat berupa: nyeri, kegelisahan, tekanan, atau rasa sesak pada dada, lengan atau bagian bawah tulang dada; sakit pada bagian punggung, rahang, tenggorokan, lengan, perut; kembung, gangguan pencernaan atau rasa sesak; berkeringat, mual, muntah atau pusing, rasa lemah, cemas, sesak nafas, denyut jantung tidak teratur dan kencang.

Tromboemboli arteri mungkin dapat membahayakan jiwa atau berakibat fatal.

Potensi peningkatan risiko trombosis yang sinergis harus dipertimbangkan pada wanita yang memiliki kombinasi faktor risiko atau memperlihatkan adanya keparahan yang lebih besar pada faktor risiko individu. Peningkatan risiko ini mungkin lebih besar daripada risiko kumulatif yang sederhana pada faktor-faktor tersebut. Tidak diperbolehkan peresepan KOK pada kasus pengkajian manfaat risiko yang negatif (lihat "Kontraindikasi")

Risiko trombotik/tromboembolik vena atau arteri atau serangan pada pembuluh darah otak dapat meningkat dengan:

- usia;
- obesitas (indeks massa tubuh diatas 30 kg/m²);
- riwayat keluarga yang positif (misal tromboemboli vena atau arteri pada saudara atau orangtua kandung pada usia relatif muda). Jika diketahui atau diduga ada kecenderungan faktor keturunan, pasien harus dirujuk ke dokter spesialis sebelum memutuskan untuk menggunakan KOK;
- lumpuh berkepanjangan, operasi besar, operasi pada kaki, atau trauma besar. Pada situasi tersebut KOK sebaiknya dihentikan (pada kasus pembedahan yang direncanakan, paling sedikit dihentikan empat minggu sebelumnya) dan tidak dimulai penggunaan KOK lagi selama dua minggu setelah remobilisasi sempurna;
- merokok (perokok berat dan pertambahan usia lebih meningkatkan risiko, terutama pada wanita di atas usia 35 tahun);
- dislipoproteinemia
- hipertensi;
- migren
- kelainan katup jantung;
- fibrilasi atrium;

Adanya faktor-faktor risiko berat atau berganda pada gangguan vena atau arteri, yang mungkin juga merupakan suatu kontraindikasi. Kemungkinan terapi antikoagulan juga harus dipertimbangkan. Pengguna KOK harus memberitahu dokternya terhadap gejala trombosis yang mungkin terjadi. Jika diduga atau telah terjadi trombosis, penggunaan KOK harus segera dihentikan. Kontrasepsi alternatif yang memadai harus dianjurkan dikarenakan adanya teratogenisitas terapi dengan antikoagulan.

Belum ada konsensus tentang peranan dari varises vena dan tromboflebitis superfisial pada tromboemboli vena.

Peningkatan risiko tromboembolisme pada puerperium harus dipertimbangkan (untuk informasi pada kehamilan dan menyusui lihat bagian 'Kehamilan dan Menyusui').

Kondisi medis lain yang terkait dengan gangguan peredaran darah adalah diabetes mellitus, lupus eritematosus sistemik, sindrom hemolitik uremik, penyakit radang usus kronik (penyakit *Crohn* atau kolitis ulseratif) dan penyakit *sickle cell*.

Peningkatan frekuensi atau beratnya migrain selama penggunaan KOK (mungkin gejala awal dari kasus kelainan pembuluh darah otak) dapat menjadi alasan untuk segera menghentikan KOK.

Faktor biokimia yang bisa menunjukkan kecenderungan bawaan atau kecenderungan untuk mengalami trombotik vena atau arteri termasuk resistensi Protein aktif C (APC), hiperhomosisteinemia, defisiensi antitrombin-III, defisiensi protein C, defisiensi protein S, antibodi antifosfolipid (antibodi antikardiolipin, antikoagulan lupus).

Dalam mempertimbangkan risiko/manfaat, dokter harus mempertimbangkan bahwa pengobatan tertentu dapat mengurangi risiko timbulnya trombotik dan risiko yang disebabkan oleh kehamilan lebih tinggi daripada yang disebabkan oleh pemakaian KOK dosis rendah (< 0,05 mg etinilestradiol).

Tumor

Faktor risiko terpenting untuk kanker mulut rahim adalah infeksi HPV yang menetap. Beberapa studi epidemiologi menunjukkan bahwa penggunaan KOK jangka lama berperan dalam peningkatan risiko ini, tetapi masih terdapat kontroversi tentang pengaruh temuan ini pada efek-efek terkait, seperti skrining mulut rahim dan perilaku seksual, termasuk penggunaan kontrasepsi penghalang.

Suatu meta analisa dari 54 studi epidemiologi melaporkan bahwa terdapat sedikit peningkatan risiko relatif (RR = 1,24) kanker payudara pada pengguna KOK. Peningkatan risiko ini berkurang secara bertahap setelah 10 tahun menggunakan KOK. Karena kanker payudara jarang terjadi pada wanita berusia di bawah 40 tahun, jumlah yang terdiagnosa kanker payudara pada pengguna atau pernah menggunakan KOK lebih kecil dibanding risiko keseluruhan kanker payudara. Studi-studi tersebut tidak dapat memberi bukti tentang penyebabnya. Pola peningkatan risiko ini mungkin karena diagnosis dini kanker payudara pada pengguna KOK, efek biologis dari KOK, atau keduanya. Secara klinis, diagnosis kanker payudara pada pengguna cenderung lebih rendah dibanding kanker yang didiagnosa pada yang belum pernah menggunakan.

Jarang sekali kasus tumor hati yang jinak, dan lebih jarang lagi tumor hati yang ganas dilaporkan pada pengguna KOK. Pada kasus tertentu, tumor-tumor tersebut menyebabkan perdarahan intra-abdominal yang membahayakan jiwa. Tumor hati harus dipertimbangkan pada diagnosa diferensial bila terdapat nyeri hebat pada perut bagian atas, pembengkakan hati, atau tanda-tanda perdarahan intra-abdominal pada wanita pengguna KOK.

Keganasan mungkin dapat membahayakan jiwa atau berakibat fatal.

Kondisi-kondisi lainnya

Kemampuan ekskresi kalium terbatas pada pasien dengan insufisiensi ginjal. Pada pasien tersebut, risiko teoritik hiperkalemia yang menggunakan Yasmin harus diminimalisir melalui pemeriksaan serum kalium selama siklus pengobatan pertama setelah dimulainya pengobatan.

Risiko pankreatitis dapat meningkat pada pasien dengan hipertrigliseridemia, atau dengan riwayat hipertrigliseridemia, yang menggunakan KOK.

Peningkatan tekanan darah walaupun sedikit pernah dilaporkan terjadi pada banyak pasien yang menggunakan KOK, secara klinis peningkatan ini jarang terjadi. Efek antimineralokortikoid dari drospirenon dapat melawan peningkatan tekanan darah yang dipicu oleh etinilestradiol pada wanita dengan tekanan darah normal yang menggunakan kontrasepsi oral kombinasi. Tetapi jika terjadi kenaikan tekanan darah yang signifikan selama penggunaan KOK, penting bagi dokter untuk menghentikan KOK dan mengobati hipertensinya. Jika dianggap memadai, KOK dapat diberikan lagi setelah tekanan darah normal kembali dengan penggunaan obat antihipertensi.

Kondisi-kondisi berikut pernah dilaporkan terjadi atau memburuk baik pada kehamilan maupun penggunaan KOK, tetapi bukti keterkaitannya dengan penggunaan KOK tidak meyakinkan: ikterus dan/atau pruritus terkait kolestasis; pembentukan batu empedu; porfiri; lupus eritematosus sistemik; sindrom hemolitik uremik; *Sydenham's chorea*; herpes gestationis; gangguan pendengaran karena otosklerosis.

Pasien dengan angioedema herediter, estrogen eksogen dapat memicu atau memperberat gejala-gejala angioedema.

Penggunaan KOK harus dihentikan pada gangguan fungsi hati akut atau kronik sampai fungsi hati kembali normal. KOK juga harus dihentikan jika terjadi kekambuhan ikterus kolestatik selama kehamilan atau penggunaan hormon seks sebelumnya.

Meski KOK dapat mempengaruhi resistensi insulin perifer dan toleransi glukosa, regimen terapi biasanya tidak perlu diubah pada pasien diabetes yang menggunakan KOK dosis rendah (mengandung <0,05 mg etinilestradiol). Tetapi wanita penderita diabetes harus dimonitor secara ketat jika menggunakan KOK.

Penyakit *Crohn* dan kolitis ulseratif pernah dikaitkan dengan penggunaan KOK.

Kadang kala kloasma bisa terjadi, terutama pada wanita dengan riwayat kloasma gravidarum. Pasien dengan kecenderungan kloasma harus menghindari paparan sinar matahari atau sinar ultraviolet ketika menggunakan KOK.

Setiap tablet salut selaput yang mengandung 46 mg laktosa setiap tabletnya. Pasien dengan riwayat intoleransi galaktosa, defisiensi *Lapp lactase* atau malabsorpsi glukosa-galaktosa yang diet bebas laktosa harus mempertimbangkan jumlah laktosa tersebut.

Pemeriksaan/konsultasi medis

Riwayat medis dan pemeriksaan fisik menyeluruh harus dilakukan sebelum memulai atau mengulang penggunaan KOK, dipandu oleh kontraindikasi (Bagian Kontraindikasi) dan peringatan (Bagian Peringatan) serta diulang secara periodik. Evaluasi medis secara berkala juga penting karena kontraindikasi (mis. serangan iskemik sementara, dsb.) atau faktor risiko (mis. riwayat trombosis vena atau arteri dalam keluarga) dapat terjadi untuk pertama kalinya ketika menggunakan KOK. Tiga bulan setelah mulai menggunakan Yasmin, pasien harus kembali melakukan pemeriksaan kesehatan, pengukuran tekanan darah dan menanyakan hal-hal lainnya, serta keluhan-keluhan efek samping yang terjadi. Frekuensi dan sifat pemeriksaan harus didasarkan pada panduan praktis yang berlaku dan disesuaikan dengan kondisi pasien, tetapi biasanya mencakup pemeriksaan tekanan darah, payudara, rongga perut dan organ panggul termasuk sitologi serviks.

Pasien harus diberitahu bahwa kontrasepsi oral tidak memberikan perlindungan terhadap infeksi HIV (AIDS) dan penyakit-penyakit menular seksual lainnya.

Penurunan efikasi

Efikasi KOK dapat berkurang jika obat lupa diminum (Bagian 'Penanganan lupa minum tablet'), gangguan lambung (Bagian 'Saran pada kasus gangguan lambung') selama minum tablet, atau diminum bersama obat lain (Bagian 'Interaksi dengan obat lain dan bentuk interaksi lain').

Penurunan kontrol siklus haid

Pada semua KOK, haid tidak teratur (perdarahan bercak atau perdarahan antar siklus) dapat terjadi, terutama dalam bulan pertama penggunaan. Karena itu, evaluasi haid tidak teratur hanya bermakna setelah interval adaptasi sekitar tiga siklus haid.

Jika haid tidak teratur bertahan atau terjadi setelah siklus haid yang teratur sebelumnya, perlu dipertimbangkan penyebab non-hormonal dan dilakukan tindakan diagnostik yang memadai untuk menghindari adanya keganasan atau kehamilan. Tindakan ini dapat berupa kuretase.

Pada sebagian wanita, haid mungkin tidak terjadi selama interval bebas tablet. Jika KOK diminum sesuai petunjuk yang diterangkan dalam bagian Dosis dan cara pemberian, pasien tersebut tidak mungkin hamil. Tetapi jika KOK tidak diminum dengan benar sebelum satu atau dua kali perdarahan berhenti, kemungkinan hamil harus dipastikan tidak terjadi sebelum penggunaan KOK diteruskan.

Interaksi dengan obat lain dan bentuk interaksi lain

Catatan : Informasi mengenai pengobatan lain yang digunakan bersamaan harus dikonsultasikan untuk mengidentifikasi kemungkinan interaksi

Efek obat lain terhadap Yasmin

Interaksi dapat terjadi dengan obat-obatan yang menginduksi enzim-enzim mikrosomal yang dapat meningkatkan klirens hormon seks dan mungkin menyebabkan perdarahan antar siklus dan/atau kegagalan kontrasepsi.

Induksi enzim telah dapat diobservasi setelah penggunaan selama beberapa hari. Induksi enzim maksimal secara umum terlihat dalam beberapa minggu. Setelah penghentian penggunaan induksi enzim masih dapat berlangsung selama 4 minggu.

Wanita yang sedang menggunakan obat tersebut untuk sementara harus menggunakan metode penghalang selain KOK atau menggunakan cara kontrasepsi lain. Metode penghalang harus digunakan selama obat tersebut diberikan dan selama 28 hari setelah berhenti. Jika periode dimana metode penghalang yang digunakan sudah melewati tablet terakhir dari kemasan KOK, tablet plasebo boleh diabaikan dan KOK kemasan berikutnya dapat dimulai.

Zat-zat yang dapat meningkatkan klirens KOK (berkurangnya efikasi KOK melalui induksi enzim), seperti:

Fenitoin, barbiturat, primidon, karbamazepin, rifampisin, dan mungkin juga okskarbazepin, topiramat, felbamat, griseofulvin, dan produk-produk yang mengandung St. John's wort.

Antibiotik (mengganggu sirkulasi enterohepatik): Beberapa laporan klinis menunjukkan sirkulasi enterohepatik estrogen dapat berkurang jika diberikan bersama antibiotik tertentu yang dapat mengurangi kadar etinilestradiol (seperti penisilin, tetrasiklin).

Zat-zat yang memiliki efek pada klirens KOK, seperti:

Ketika pemberian dengan KOK, beberapa inhibitor HIV/HCV protease dan inhibitor transkriptase *reverse* non-nukleosida dapat meningkatkan atau menurunkan konsentrasi plasma estrogen atau progestin. Perubahan tersebut terkait secara klinis pada beberapa kasus.

Pada pasien yang menggunakan obat-obatan pemicu enzim hepatic dalam waktu yang lama, dianjurkan untuk meningkatkan dosis kontrasepsi steroid. Jika dosis kontrasepsi yang besar tidak diinginkan atau memberikan hasil yang tidak memuaskan

atau diandalkan, seperti terjadinya perdarahan tidak teratur, maka metode kontrasepsi non hormonal lainnya sebaiknya dianjurkan.

Zat-zat yang dapat menurunkan klirens KOK (penghambat enzim):

Inhibitor yang kuat dan sedang CYP3A4 seperti antijamur golongan *azo/le* (mis. Itrakonazol, vorikonazol, flukonazol), verapamil, makrolida (mis. klaritromisin, eritromisin), diltiazem, dan jus jeruk bali dapat meningkatkan konsentrasi plasma estrogen atau progestin atau keduanya.

Pada studi dosis berganda kombinasi drospirenon (3 mg/hr) / etinilestradiol (0,02 mg/hr), pemberian bersama inhibitor yang kuat CYP3A4 ketokonazol selama 10 hari meningkatkan AUC (0-24 jam) drospirenon dan etinilestradiol masing-masing sebesar 2,68 kali lipat (90%CI: 2,44; 2,95) dan 1,40 kali lipat (90%CI: 1,31; 1,49).

Etoricoxib dosis 60 sampai 120 mg/hari memperlihatkan peningkatan konsentrasi plasma etinilestradiol 1,4 sampai 1,6 kali lipat, ketika diberikan secara bersamaan dengan kombinasi hormonal kontrasepsi yang mengandung 0,035 mg etinilestradiol.

Efek KOK terhadap obat lain

KOK dapat mempengaruhi metabolisme obat-obat tertentu sehingga kadar plasma dan kadar jaringan bisa meningkat (mis. siklosporin) atau menurun (mis. lamotrigin).

Secara in vitro, drospirenon dapat menghambat lemah hingga sedang enzim sitokrom P450 CYP1A1, CYP2C9, CYP2C19 dan CYP3A4.

Berdasarkan studi interaksi in vivo pada sukarelawan wanita yang diberi omeprazol, simvastatin atau midazolam sebagai substrat penanda, tidak terjadi interaksi klinis yang relevan pada drospirenon dosis 3 mg dengan obat-obat lain yang metabolismenya dimediasi oleh enzim sitokrom P450.

Secara in vitro, etinilestradiol adalah inhibitor reversibel dari CYP2C19, CYP1A1 dan CYP1A2 seperti mekanisme inhibitor CYP3A4/5, CYP2C8, dan CYP2J2. Didalam studi klinis, pemberian kontrasepsi hormonal mengandung etinilestradiol tidak menyebabkan kenaikan konsentrasi plasma substrat CYP3A4 (misalnya midazolam) sedangkan konsentrasi substrat CYP1A2 dapat meningkat lemah (misalnya teofilin) atau sedang (misalnya melatonin dan tizanidine).

Interaksi Farmakodinamik

Penggunaan secara bersama produk medis yang mengandung etinilestradiol dengan produk medis antiviral kerja-langsung yang mengandung ombitasvir, paritaprevir, atau dasabuvir, dan kombinasinya telah memperlihatkan hubungan dengan peningkatan level ALT lebih dari 20 kali di atas nilai normal pada subyek wanita yang sehat dan wanita yang terinfeksi HCV (lihat 'Kontraindikasi')

Bentuk-bentuk Interaksi Lain

Serum kalium

Secara teoritis terdapat potensi dalam meningkatkan serum kalium pada pasien yang mendapat Yasmin dengan obat-obat yang meningkatkan kadar serum kalium. Obat-obat tersebut antara lain antagonis reseptor angiotensin-II, diuretik hemat kalium dan antagonis aldosteron. Tetapi dalam studi yang menilai interaksi drospirenon (kombinasi dengan estradiol) dengan ACE-inhibitor atau indometasin, secara klinis dan statistik tidak terlihat perbedaan yang signifikan dalam kadar serum kalium.

• *Tes Laboratorium*

Pemakaian kontrasepsi steroid dapat mempengaruhi hasil tes laboratorium tertentu, termasuk parameter biokimia fungsi hati, tiroid, fungsi ginjal dan anak ginjal, kadar plasma (sifat pembawa) protein, misal globulin pengikat kortikosteroid dan fraksi lipid/lipoprotein, parameter metabolisme karbohidrat serta parameter koagulasi dan fibrinolisis. Perubahan biasanya masih berada dalam rentang hasil laboratorium yang normal.

Drospirenon meningkatkan aktivitas plasma renin dan plasma aldosteron dipicu oleh aktivitas antimineralokortikoid ringan.

Kehamilan dan Menyusui

Kehamilan

Yasmin tidak boleh diberikan selama kehamilan. Jika kehamilan terjadi sewaktu pemberian Yasmin, obat selanjutnya harus segera dihentikan. Tetapi studi-studi epidemiologi ekstensif tidak menunjukkan peningkatan risiko cacat lahir pada anak-anak yang dilahirkan oleh ibu yang sebelum hamil menggunakan KOK, atau efek teratogenik jika KOK diminum tanpa sengaja pada awal dari kehamilan.

Data tentang penggunaan Yasmin selama kehamilan sangat terbatas untuk mengambil kesimpulan tentang efek negatif Yasmin terhadap kehamilan, kesehatan janin atau bayi baru lahir. Sampai sekarang belum ada data epidemiologi yang relevan.

Laktasi

Laktasi dapat dipengaruhi oleh KOK karena dapat mengurangi kuantitas dan mengubah komposisi dari ASI. Karena itu, penggunaan KOK biasanya tidak dianjurkan sampai bayi benar-benar disapih oleh ibu yang menyusui. Sedikit kontrasepsi steroid dan/atau metabolitnya diekskresi ke dalam ASI.

Efek terhadap kemampuan mengendarai dan menjalankan mesin

Tidak ada studi untuk efek terhadap kemampuan mengemudi dan menjalankan mesin. Tidak terdapat efek terhadap kemampuan mengemudi dan menjalankan mesin yang diamati pada pengguna KOK.

Efek yang tidak diinginkan

Ringkasan profil keamanan.

Reaksi tidak diinginkan yang paling sering dilaporkan pada Yasmin adalah mual dan nyeri pada payudara. Efek samping tersebut terjadi pada > 6 % dari pengguna.

Efek samping serius berupa tromboemboli arteri dan vena.

Tabel efek samping

Frekuensi ADR dilaporkan pada uji klinis dengan Yasmin (N=4897) disimpulkan dalam tabel dibawah ini. Dalam setiap pengelompokan frekuensi, ADR yang ditunjukkan sesuai dengan penurunan tingkat keseriusan. Frekuensi dibedakan menjadi sering ($\geq 1/100$ dan $< 1/10$), jarang ($\geq 1/10,000$ dan $< 1/1000$). ADR tambahan diidentifikasi hanya selama survey paska pemasaran, dan frekuensi yang tidak dapat diperkirakan dicantumkan sebagai 'tidak diketahui'.

Kelas Sistem Organ (MedDRA)	Sering	Jarang	Tidak diketahui
Gangguan psikiatri	Emosi labil Depresi/mood depresi Hilangnya atau penurunan libido		
Gangguan sistem saraf	Migren		
Gangguan vaskular		Tromboembolik vena dan arteri*	
Gangguan lambung	Mual		
Gangguan kulit dan jaringan subkutan			Eritema multiform
Gangguan sistem reproduksi dan payudara	Nyeri payudara, Perdarahan tidak teratur, perdarahan saluran kelamin yang tidak diketahui.		

Efek samping dalam studi klinis terdapat pada istilah MedDRA (versi 12.1). Istilah MedDRA yang berbeda-beda merupakan fenomena medis yang sama yang dikelompokkan bersama sebagai reaksi samping tunggal untuk menghindari melemahkan atau menutupi efek yang sebenarnya.

- * - Perkiraan frekuensi, dari studi epidemiologi yang meliputi sekelompok kontrasepsi oral kombinasi.
Frekuensi dibatasi hingga sangat jarang.
- Kejadian tromboembolik vena dan arteri seperti pada istilah kedokteran: oklusi vena dalam perifer, trombosis dan emboli/oklusi vaskular paru, trombosis, emboli dan infark/infark miokard/infark serebral dan stroke yang tidak ditentukan sebagai hemoragia.

Untuk kejadian tromboemboli vena dan arteri serta migrain dapat dilihat pula pada bagian 'Kontraindikasi', dan 'Peringatan dan perhatian khusus penggunaan'.

Istilah MedDRA yang paling mendekati digunakan untuk menerangkan reaksi tertentu serta sinonim dan gejala terkait. ADR yang ditunjukkan berdasarkan MedDRA versi 12.1

Deskripsi efek samping tertentu

Efek samping dengan frekuensi sangat rendah atau dengan waktu mulai gejala yang tertunda dianggap berkaitan dengan kontrasepsi oral kombinasi seperti yang tercantum di bawah ini (lihat pula pada Bagian 'Kontraindikasi' dan 'Peringatan dan perhatian khusus penggunaan').

Tumor

- Frekuensi diagnosis kanker payudara sangat sedikit meningkat di kalangan pengguna kontrasepsi oral. Kanker payudara jarang terjadi pada wanita di bawah usia 40 tahun, jadi peningkatan yang dihubungkan dengan penggunaan kontrasepsi sangat kecil dibandingkan risiko keseluruhan kanker payudara. Penyebab dengan menggunakan COC tidak dapat diketahui.
- Tumor hati (jinak dan ganas)

Kondisi lainnya

- Eritema nodosum
- Wanita dengan hipertriglisideridemia (peningkatan risiko pankreatitis saat menggunakan KOK)
- Hipertensi
- Kejadian atau menurunnya kondisi yang hubungannya dengan penggunaan KOK tidak konklusif : penyakit kuning dan atau pruritus terkait dengan kolestasis, pembentukan batu empedu, porfiria, lupus eritematosus sistemik, sindrom hemolitik uremik, *sydenham's chorea*, herpes gestationis, kehilangan pendengaran yang terkait otosklerosis.
- Pada wanita dengan angioedema hereditas, estrogen eksogen dapat menyebabkan atau memperburuk gejala angioedema.
- Gangguan fungsi hati
- Perubahan toleransi glukosa atau efek pada resistensi insulin perifer
- Penyakit Crohn, kolitis ulseratif
- Kloasma
- Hipersensitivitas (termasuk gejala seperti ruam, urtikaria)

Interaksi

Perdarahan antar siklus dan atau kegagalan kontrasepsi dapat disebabkan dari interaksi obat lain (pemicu enzim) dengan kontrasepsi oral (lihat bagian 'Interaksi dengan obat lain dan bentuk interaksi lain').

Overdosis

Sampai sekarang belum ada pengalaman klinis tentang overdosis Yasmin. Tidak ada laporan mengenai efek samping yang serius akibat overdosis dalam studi-studi preklinis. Berdasarkan pengalaman umum dengan kontrasepsi oral kombinasi, gejala-gejala yang mungkin terjadi pada overdosis tablet aktif adalah: mual, muntah, dan perdarahan lutut. Tidak ada obat penangkal dan pengobatannya bersifat simptomatis.

Daftar Eksiipien

besi oksida pigmen kuning
hidroksipropilmetil selulosa
laktosa monohidrat
macrogol 6000
magnesium stearat
pati jagung
pati termodifikasi (pati pregelatinisasi)
povidon 25000
talk
titanium dioksida

Kemasan

Dus, kemasan blister berisi 21 tablet
No. Reg.: 

Penyimpanan

Jangan disimpan di atas 30°C
Simpan semua obat dengan baik dan jauhkan dari jangkauan anak-anak.

Harus dengan resep dokter

Diproduksi oleh:
Bayer Weimar GmbH und Co. KG, Weimar-Jerman
dirilis oleh Bayer AG, Berlin-Jerman

Diimpor oleh:
PT. Bayer Indonesia,
Depok-Indonesia