

Yaz

M R EF

Bayer

Filmdragerad tablett 0,02 mg/3 mg

(De aktiva tabletterna är ljusrosa, runda med konvex yta. Ena sidan är märkt med bokstäverna "DS" inom en liksidig sexhörning. Placebotabletterna är vita, runda med konvex yta. Ena sidan är märkt med bokstäverna "DP" inom en liksidig sexhörning.)

Gestagener och östrogener - kombinationspreparat

Aktiva substanser (i bokstavsordning):

Drospirenon

Etinylestradiol

ATC-kod:

G03AA12

Läkemedel från Bayer omfattas av Läkemedelsförsäkringen.

FASS-text: *Denna text är avsedd för vårdpersonal.*

Texten är baserad på produktresumé: 2023-06-14.

Indikationer

Antikonception

Vid beslut att förskriva Yaz ska den enskilda kvinnans riskfaktorer beaktas, framför allt de för venös tromboembolism (VTE), och risken för VTE med Yaz jämfört med andra kombinerade hormonella preventivmedel (se avsnitt Kontraindikationer och Varningar och försiktighet).

Kontraindikationer

Kombinerade hormonella preventivmedel ska inte användas vid följande tillstånd. Om något av dessa tillstånd uppstår för första gången under användningen av kombinerade hormonella preventivmedel, bör behandlingen upphöra omgående.

Förekomst av eller risk för venös tromboembolism (VTE)

- Venös tromboembolism – pågående VTE (på antikoagulantia) eller anamnes på (t.ex. djup ventrombos [DVT] eller lungemboli [PE])
- Känd ärftlig eller förvärvad predisposition för venös tromboembolism, t.ex. APC -resistens (inklusive Faktor V Leiden), antitrombin-III-brist, protein C-brist, protein S-brist
- Större kirurgiskt ingrepp med långvarig immobilisering (se avsnitt Varningar och försiktighet)
- Hög risk för venös tromboembolism på grund av förekomst av flera riskfaktorer (se avsnitt Varningar och försiktighet)

Förekomst av eller risk för arteriell tromboembolism (ATE)

- Arteriell tromboembolism – pågående arteriell tromboembolism , anamnes på arteriell tromboembolism (t.ex. myokardiell infarkt) eller prodromalsymtom (t.ex. angina pectoris)

- Cerebrovaskulär sjukdom – pågående stroke, anamnes på stroke eller prodromalsymtom (t.ex. transitorisk ischemisk attack, TIA)
- Känd ärftlig eller förvärvad predisposition för arteriell tromboembolism, t.ex. hyperhomocysteinemi och antifosfolipidantikroppar (antikardiolipinantikroppar, lupus antikoagulant)
- Migrän med fokala neurologiska symtom i anamnesen
- Hög risk för arteriell tromboembolism på grund av flera riskfaktorer (se avsnitt Varningar och försiktighet) eller på grund av förekomst av en allvarlig riskfaktor som:
 - diabetes mellitus med vaskulära symtom
 - allvarlig hypertoni
 - allvarlig dyslipoproteinemi
- Pågående eller tidigare allvarlig leversjukdom, så länge leverfunktionsvärdena inte återgått till de normala.
- Allvarlig njurinsufficiens eller akut njursvikt.
- Pågående eller tidigare levertumör (godartad eller malign).
- Känt eller misstänkt malignt tillstånd i genitalier eller bröst, om detta är könshormonberoende.
- Odiagnostiserad vaginalblödning.
- Överkänslighet mot de aktiva substanserna eller mot något av hjälpämnen som anges i avsnitt Innehåll.

Yaz är kontraindicerat vid samtidig behandling med läkemedel som innehåller ombitasvir/paritaprevir/ritonavir och dasabuvir, läkemedel som innehåller glekaprevir/pibrentasvir eller sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir (se avsnitt Interaktioner).

Dosering

Administreringssätt: oral användning

Dosering

Hur man tar Yaz

Tabletterna bör tas vid ungefär samma tid varje dag, om nödvändigt tillsammans med lite vätska, och fortlöpande i den ordning som visas på blisterförpackningen. Tabletterna ska tas kontinuerligt. En tablett tas dagligen 28 dagar i följd. Varje nästkommande förpackning påbörjas dagen efter den sista tabletten på föregående karta. Bortfallsblödning börjar vanligen dag 2-3 efter att man börjar ta placebotabletterna (sista raden) och har i vissa fall inte upphört innan nästa karta påbörjas.

Hur man börjar ta Yaz

- Om inget hormonellt preventivmedel använts (under den senaste månaden):

Tablettintaget ska påbörjas på dag 1 i kvinnans naturliga menstruationscykel (d.v.s. den första blödningsdagen).

- Vid byte från ett kombinerat hormonellt preventivmedel (kombinerat oralt preventivmedel, vaginalring eller transdermalt plåster):

Kvinnan bör påbörja intaget av Yaz dagen efter den sista aktiva tabletten (den sista tabletten som innehåller aktiv substans) av hennes tidigare p-piller, men senast dagen efter den vanliga tablettfria perioden eller placebotablettperioden av den tidigare kombinerade orala preventivmetoden. Om en vaginalring eller ett transdermalt plåster har använts bör kvinnan helst påbörja intaget av Yaz samma dag som ringen eller plåstret tas bort, och allra senast när nästa behandling/applicering skulle ha inletts.

- Vid byte från metod med enbart gestagen (minipiller, injektion, implantat) eller ett gestagenutsöndrande intrauterint system (IUS):

Det går att byta när som helst från minipiller (från ett implantat eller spiral på dagen för dess avlägsnande, från ett injicerbart preventivmedel vid tidpunkten för nästa injektion), men kvinnan bör rådas att i dessa fall använda barriärmetod de första 7 dagarna av tablettintag.

- Efter abort i första trimestern

Intaget kan påbörjas omedelbart. I detta fall behövs inget ytterligare skydd.

- Efter förlossning eller abort i andra trimestern

Kvinnan bör rådas att påbörja behandlingen mellan dag 21 och 28 efter förlossningen eller aborten i andra trimestern. Om hon börjar intaget senare bör hon rådas att dessutom använda en barriärmetod under de första sju dagarna. Har samlag redan ägt rum bör graviditet uteslutas innan p-pilleranvändningen påbörjas eller så måste kvinnan invänta sin första menstruation.

För ammande kvinnor, se avsnitt Graviditet.

Om man har glömt att ta tabletter

Man kan bortse från placebotabletterna från den sista (fjärde) raden på blisterkartan. De bör emellertid kastas bort för att undvika att perioden med placebotabletter oavsiktligen förlängs. Följande råd gäller endast för **glömda aktiva tabletter**:

Om det har gått **högst 24 timmar** sedan tabletten skulle ha tagits är det preventiva skyddet inte nedsatt. Tabletten bör tas så snart som möjligt och nästa tablett tas sedan vid ordinarie tidpunkt.

Om det har gått **mer än 24 timmar** sedan tabletten skulle ha tagits, kan den preventiva säkerheten vara nedsatt. Följande två grundregler gäller vid glömd tablett:

1. rekommenderad period med hormonfria tabletter är 4 dagar, tablettuppehållet får aldrig överskrida 7 dagar
2. 7 dagars oavbrutet tablettintag krävs för att uppnå tillräcklig hämning av hypotalamus-hypofys-ovarie-axeln.

I enlighet med detta kan följande råd ges i allmän praxis:

- Dag 1-7

Den senast glömda tabletten ska tas så snart som möjligt, även om detta innebär att två tabletter tas vid samma tidpunkt. Därefter tas tabletterna på ordinarie tidpunkt. Dessutom bör en barriärmetod som kondom användas de närmaste sju dagarna. Har samlag ägt rum under de föregående sju dagarna, bör möjligheten av en graviditet övervägas. Ju fler glömda tabletter och ju närmare de är placebotablettfasen, desto större är risken för graviditet.

- Dag 8-14

Den senast glömda tabletten bör tas så snart som möjligt, även om detta innebär att två tabletter tas vid samma tidpunkt. Därefter tas tabletterna på ordinarie tidpunkt. Under förutsättning att tabletterna tagits vid rätt tidpunkt de föregående sju dagarna,

behövs inget ytterligare skydd. Om mer än 1 tablett är glömd bör kompletterande skydd användas under sju dagar.

- Dag 15-24

Risken för minskad tillförlitlighet är överhängande med tanke på den kommande placebotablettfasen. Genom att justera schemat för tablettintaget, går det emellertid att förhindra att skyddseffekten minskar. Om man följer något av följande två alternativ behövs därför inget extra skydd, under förutsättning att kvinnan under de 7 dagarna före den glömda tabletten tagit tabletterna i rätt tid. Om så inte är fallet, bör hon välja det första alternativet och använda extra skydd även under de kommande sju dagarna.

1. Den senast glömda tabletten bör tas så snart som möjligt, även om detta innebär att två tabletter tas vid samma tidpunkt. Därefter tas tabletterna på ordinarie tidpunkt tills de aktiva tabletterna är slut. De fyra placebotabletterna från den sista raden ska kastas. Nästa blisterförpackning ska påbörjas omedelbart. Kvinnan kommer troligtvis inte få någon bortfallsblödning förrän alla aktiva tabletter på den andra förpackningen är slut, men spotting eller genombrottsblödning kan uppträda under dagar då tabletter tas.
2. Kvinnan kan också rådas att avbryta intaget av aktiva tabletter från den aktuella blisterkartan. Därefter ska hon ta placebotabletter från den sista raden i upp till fyra dagar, inklusive de dagar hon glömt tabletter, och därefter fortsätta med nästa blisterkarta.

Vid glömda tabletter och vid utebliven bortfallsblödning under placebotablettfasen, bör möjligheten för graviditet beaktas.

Råd vid gastrointestinala sjukdomstillstånd

Vid kraftiga gastrointestinala störningar (t.ex. kräkningar eller diarré) kan absorptionen vara ofullständig och ytterligare preventiva åtgärder bör vidtas. Vid kräkningar inom 3-4 timmar efter intag av aktiv tablett, ska en ny tablett (ersättningstablett) tas så snart som möjligt. Den nya tabletten ska om möjligt tas inom 24 timmar från den vanliga tidpunkten för tablettintag. Om det har gått mer än 24 timmar ska rådet för glömda tabletter, se avsnitt "Om man har glömt att ta tabletten" ovan, följas. Om kvinnan inte vill ändra sitt normala schema för intag av tabletter, måste de extra tabletterna tas från en annan blisterkarta.

Att förskjuta menstruationen

För att förskjuta en menstruation ska kvinnan fortsätta med en ny blisterkarta Yaz utan att ta placebotabletterna på den ursprungliga kartan. Förskjutningen kan fortsätta så länge man vill, tills de aktiva tabletterna på den andra kartan är slut. Under förskjutningen kan genombrottsblödning eller spotting uppträda. Normalt intag av Yaz återupptas sedan efter placebotablettfasen.

För att ändra blödningsdag till en annan veckodag än den vanliga, kan den kommande placebotablettfasen förkortas med önskat antal dagar. Ju kortare uppehåll, desto större risk att bortfallsblödningen uteblir och att kvinnan får en genombrottsblödning och spotting under intag från efterföljande karta (på samma sätt som vid förskjutning av menstruationen).

Ytterligare information om särskilda patientgrupper

Pediatrik population

Yaz är endast indicerat efter menarke.

Äldre

Yaz är inte indicerat efter menopaus.

Patienter med nedsatt leverfunktion

Yaz är kontraindicerad hos kvinnor med allvarlig leversjukdom, se även avsnitt Kontraindikationer och Farmakokinetik.

Patienter med nedsatt njurfunktion

Yaz är kontraindicerad hos kvinnor med kraftigt nedsatt njurfunktion eller akut njursvikt, se även avsnitt Kontraindikationer och Farmakokinetik.

Varningar och försiktighet

Varningar

Vid förekomst av någon av de tillstånd eller riskfaktorer som anges nedan, bör lämpligheten av Yaz diskuteras med kvinnan.

Om något av dessa tillstånd eller riskfaktorer förvärras eller uppträder för första gången, ska kvinnan ta kontakt med sin läkare/barnmorska. Läkare/barnmorska ska då besluta om användningen ska avbrytas.

Vid misstänkt eller bekräftad VTE eller ATE ska användning av hormonella preventivmedel avbrytas. Om behandling med antikoagulantia påbörjas ska lämpligt alternativt preventivmedel användas p g a teratogenicitet vid behandling med antikoagulantia (kumariner).

- *Cirkulationsrubbningar*

Risk för venös tromboembolism (VTE)

Användning av ett kombinerat hormonellt preventivmedel ökar risken för venös tromboembolism (VTE) jämfört med icke-användning. **Produkter som innehåller levonorgestrel, norgestimat eller noretisteron förknippas med den lägsta risken för VTE. Andra produkter som t.ex. Yaz kan ha en risk som är dubbelt så stor. Beslutet att använda en annan produkt än den med den lägsta risken för VTE ska tas först efter en diskussion med kvinnan för att säkerställa att hon känner till risken för VTE med Yaz, hur hennes riskfaktorer påverkar den här risken, och att hennes VTE-risk är störst under det första året hon använder produkten. Det finns också vissa belegg för att risken är större när ett kombinerat hormonellt preventivmedel används igen efter ett uppehåll på 4 veckor eller längre.**

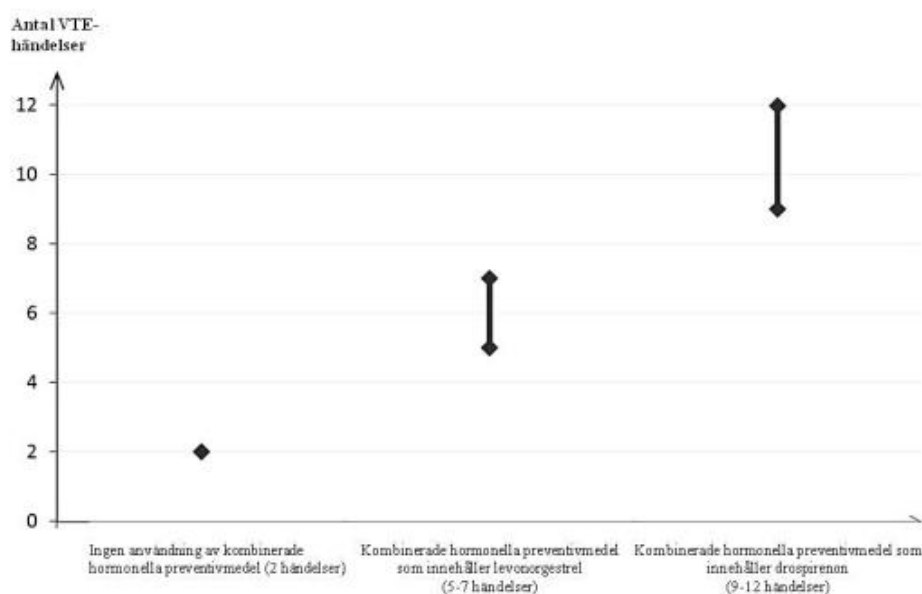
Hos kvinnor som inte använder ett kombinerat hormonellt preventivmedel och som inte är gravida kommer cirka 2 av 10 000 att utveckla en VTE under en period om ett år. Hos en enskild kvinna kan dock risken vara betydligt högre, beroende på hennes underliggande riskfaktorer (se nedan).

Man uppskattar¹ att av 10 000 kvinnor som använder kombinerade hormonella preventivmedel innehållande drospirenon kommer mellan 9 och 12 kvinnor att utveckla en VTE under ett år; detta kan jämföras med cirka 6 kvinnor² som använder kombinerade hormonella preventivmedel som innehåller levonorgestrel.

I båda fallen är antalet VTE-händelser per år färre än det antal händelser som förväntas hos kvinnor under graviditet eller under postpartumperioden.

VTE kan vara dödligt i 1–2 % av fallen.

Antal VTE-händelser per 10 000 kvinnor under ett år



¹ Dessa förekomster uppskattades från samtliga epidemiologiska studiedata med hjälp av relativa risker för de olika produkterna jämfört med kombinerade hormonella preventivmedel som innehåller levonorgestrel.

² Genomsnittsintervallet är på 5-7 per 10 000 kvinnoår, baserat på en relativ risk för kombinerade hormonella preventivmedel som innehåller levonorgestrel jämfört med en icke användning på cirka 2,3 till 3,6.

I extremt sällsynta fall har trombos rapporterats hos användare av kombinerade hormonella preventivmedel i andra blodkärl, t.ex. i hepatiska, mesenteriska, renala eller retinala vener och artärer.

Riskfaktorer för VTE

Risken för venösa tromboemboliska komplikationer hos användare av kombinerade hormonella preventivmedel kan öka betydligt hos kvinnor med ytterligare riskfaktorer, framför allt om flera riskfaktorer föreligger (se tabell).

Yaz är kontraindicerat om en kvinna har flera riskfaktorer som innebär att hon löper hög risk för venösa trombosor (se avsnitt Kontraindikationer). Om en kvinna har mer än en riskfaktor är det möjligt att risken är större än summan av de enskilda faktorerna – i detta fall bör hennes totala risk för VTE beaktas. Om förhållandet nytta-risk anses vara negativt ska ett kombinerat hormonellt preventivmedel inte förskrivas (se avsnitt Kontraindikationer).

Tabell: Riskfaktorer för VTE

Riskfaktor	Kommentar
Fetma (BMI över 30 kg/m ²)	Risken ökar betydligt när BMI ökar. Detta är särskilt viktigt att beakta om det också finns andra riskfaktorer.
Långvarig immobilisering, större kirurgiskt ingrepp, alla operationer i ben eller bäcken, neurokirurgi eller omfattande skada	I dessa situationer är det lämpligt att göra ett uppehåll i användningen av p-pillret (vid elektiv kirurgi minst fyra veckor i förväg) och inte återuppta användningen förrän två veckor efter fullständig remobilisering.

Riskfaktor	Kommentar
Anm: tillfällig immobilisering inklusive flygresor >4 timmar kan också vara en riskfaktor för VTE, särskilt hos kvinnor med andra riskfaktorer	En annan preventivmetod bör användas för att undvika oavsiktlig graviditet. Antitrombotisk behandling bör övervägas om Yaz inte har satts ut i förväg.
Positiv familjeanamnes (venös tromboembolism hos ett syskon eller förälder i relativt unga år, t.ex. före 50 års ålder).	Om man misstänker en hereditär predisposition, ska kvinnan remitteras till en specialist för rådgivning innan hon beslutar sig för att använda någon form av kombinerade hormonella preventivmedel.
Andra medicinska tillstånd som förknippas med VTE	Cancer, systemisk lupus erythematosus, hemolytiskt uremiskt syndrom, kronisk inflammatorisk tarmsjukdom (Crohns sjukdom eller ulcerös kolit) och sicklecell-sjukdom.
Stigande ålder	Framför allt hos kvinnor över 35 år.

Det råder inte enighet om den eventuella betydelsen av varicer och ytlig tromboflebit har för uppkomst eller progression av venös trombos.

Den ökade risken för tromboembolism vid graviditet, och framför allt 6-veckorsperioden i puerperiet måste beaktas (för information om "Graviditet och amning" se avsnitt Graviditet).

Symtom på VTE (djup ventrombos och lungemboli)

Vid symtom ska kvinnan rådas att omedelbart söka läkare och informera vårdpersonalen om att hon tar kombinerade hormonella preventivmedel.

Symtom på djup ventrombos (DVT) kan omfatta:

- unilateral svullnad av ben och/eller fot eller längs en ven i benet
- smärta eller ömhet i benet som bara känns vid stående eller gående
- ökade värme i det drabbade benet med rödfärgning eller missfärgning av benet.

Symtom på lungemboli (PE) kan omfatta:

- plötslig debut av oförklarlig andfåddhet eller snabb andning
- plötslig hosta som kan förknippas med hemoptys
- kraftig bröstsmärta
- kraftig ostadighetskänsla eller yrsel
- snabba eller oregelbundna hjärtslag.

En del av dessa symtom (t.ex. andfåddhet och hosta) är icke-specifika och kan feltolkas som mer vanliga eller mindre allvarliga händelser (t.ex. luftvägsinfektioner).

Andra tecken på vaskulär ocklusion kan omfatta: plötslig smärta, svullnad och lätt blå missfärgning av en extremitet.

Om ocklusionen uppkommer i ögonen kan symtomen variera från smärtfri dimsyn som kan utvecklas till synförlust. Ibland kan synförlust uppkomma nästan omedelbart.

Risk för arteriell tromboembolism (ATE)

Epidemiologiska studier har också visat ett samband mellan användning av kombinerade hormonella preventivmedel och en ökad risk för arteriell tromboembolism (myokardinfarkt) eller cerebrovaskulär händelse (t.ex. transitorisk ischemisk attack, stroke). Arteriella tromboemboliska händelser kan vara dödliga.

Riskfaktorer för ATE

Risken för arteriella tromboemboliska komplikationer eller för en cerebrovaskulär händelse hos användare av kombinerade hormonella preventivmedel ökar hos kvinnor med riskfaktorer (se tabell). Yaz är kontraindicerat om kvinnan har en allvarlig eller flera riskfaktorer som innebär att hon löper hög risk för ATE (se avsnitt Kontraindikationer). Om kvinnan har mer än en riskfaktor är det möjligt att riskökningen är större än summan av de enskilda faktorerna – i detta fall bör hennes totala risk beaktas. Om förhållandet nytta-risk anses vara negativt ska ett kombinerat hormonellt preventivmedel inte förskrivas (se avsnitt Kontraindikationer).

Tabell: Riskfaktorer för ATE

Riskfaktor	Kommentar
Stigande ålder	Framför allt hos kvinnor över 35 år
Rökning	

Riskfaktor	Kommentar
	Kvinnor bör rekommenderas att sluta röka om de vill använda ett kombinerat hormonellt preventivmedel. Kvinnor över 35 år som fortsätter att röka ska starkt rekommenderas att använda en annan preventivmetod.
Hypertoni	
Fetma (BMI över 30 kg/m ²)	Risken ökar betydligt när BMI ökar. Detta är särskilt viktigt för kvinnor med ytterligare riskfaktorer.
Positiv familjeanamnes (arteriell tromboembolism hos ett syskon eller förälder i relativt unga år, t.ex. före 50 års ålder).	Om man misstänker en hereditär predisposition, ska kvinnan remitteras till en specialist för rådgivning innan hon beslutar sig för att använda någon form av kombinerade hormonella preventivmedel.
Migrän	En ökning av frekvens eller svårighetsgrad av migrän vid användning av kombinerade hormonella preventivmedel (som kan vara prodromalsymtom på en cerebrovaskulär händelse) kan vara ett skäl för omedelbart utsättande.

Risikfaktor	Kommentar
Andra medicinska tillstånd som förknippas med negativa vaskulära händelser	Diabetes mellitus, hyperhomocysteinemi, hjärtklaffssjukdom och förmaksfibriller, dyslipoproteinemi och systemisk lupus erythematosus.

Symtom på ATE

Vid symtom ska kvinnan rådas att omedelbart söka läkare och informera hälso- och sjukvårdspersonalen om att hon tar kombinerade hormonella preventivmedel.

Symtom på en cerebrovaskulär händelse kan omfatta:

- plötslig domning eller svaghet i ansikte, armar eller ben, speciellt på en sida av kroppen
- plötsliga problem med att gå, yrsel, förlorad balans eller koordination
- plötslig förvirring, svårigheter att tala eller förstå
- plötsliga synproblem i ett eller båda ögonen
- plötslig, svår eller långvarig huvudvärk utan känd orsak
- medvetlöshet eller svimning med eller utan anfall.

Tillfälliga symtom som tyder på att händelsen är en transitorisk ischemisk attack (TIA).

Symtom på en hjärtinfarkt kan vara:

- smärta, obehag, tryck, tyngdkänsla, tryck eller fyllnadskänsla i bröstet, armen eller nedanför bröstbenet
- obehag som strålar mot ryggen, käken, halsen, armen, magen
- mättnadskänsla, matsmältningsbesvär eller kvävning

- svettning, illamående, kräkningar eller yrsel
- extrem svaghet, ångest eller andfåddhet
- snabba eller oregelbundna hjärtslag.

- Tumörer

En ökad risk för cervixcancer hos kvinnor som använt kombinerade p-piller under lång tid (> 5 år) har rapporterats i vissa epidemiologiska studier, men fortsatt oenighet råder om i vilken omfattning detta kan vara följden av ett sexuellt beteende och andra faktorer såsom humant papillomavirus (HPV).

En metaanalys från 54 epidemiologiska studier visade på en något ökad relativ risk ($RR = 1,24$) att få bröstcancer diagnostiserad hos kvinnor som använder kombinerade p-piller. Den ökade risken försvinner gradvis under loppet av tio år efter avslutad användning. Eftersom bröstcancer är ovanligt hos kvinnor under 40 års ålder är den ökade risken för bröstcancerdiagnos hos användare och före detta användare av kombinerade p-piller liten i jämförelse med den generella risken för bröstcancer. Dessa studier visar inte på något kausalt samband. Det observerade mönstret för ökad risk kan bero på att bröstcancer diagnostiseras tidigare hos kvinnor som använder kombinerade p-piller, de biologiska effekterna av kombinerade p-piller eller av en kombination av dessa. Bröstcancer som diagnostiseras hos dem som någon gång använt p-piller tenderar att vara mindre kliniskt avancerade jämfört med cancer hos dem som aldrig använt p-piller.

I sällsynta fall har godartade levertumörer, och ännu mer sällan, maligna levertumörer rapporterats hos användare av kombinerade p-piller. I enstaka fall har dessa tumörer lett till livshotande intraabdominella blödningar. Levertumör bör övervägas som

differentialdiagnos när svår smärta i övre delen av buken, leverförstoring eller tecken på intraabdominell blödning uppträder hos kvinnor som använder kombinerade p-piller.

Användning av högdoserade kombinerade p-piller (50 µg etinylestradiol) minskar risken för endometrie- och ovariecancer. Om detta även gäller för lågdoserade kombinerade p-piller är ännu inte bekräftat.

- Övriga tillstånd

Den gestagena komponenten i Yaz är en aldosteronantagonist med kaliumsparande effekt. I de flesta fall förväntas ingen ökning av kaliumnivåerna. I en klinisk studie visades det emellertid att hos patienter med lätt till måttlig njurfunktionsnedsättning och med samtidigt intag av kaliumsparande läkemedel och drospirenon ökade serumkalium något, dock ej signifikant. Det är därför rekommenderat att testa kaliumnivån i serum under den första behandlingscykeln hos patienter med njurinsufficiens och kaliumvärden i det övre referensområdet före behandling, i synnerhet vid samtidig behandling med kaliumsparande läkemedel. Se även avsnitt Interaktioner.

Kvinnor med hypertriglyceridemi eller sådan i familjeanamnesen kan ha en förhöjd risk för pankreatit vid användning av kombinerade p-piller.

Även om små höjningar av blodtrycket har rapporterats hos många kvinnor som använder kombinerade p-piller, är kliniskt relevanta höjningar sällsynta. Endast i dessa sällsynta fall finns skäl för att omedelbart avbryta användningen av kombinerade p-piller. Stiger

blodtrycksvärden konstant eller en kliniskt signifikant blodtrycksökning inte svarar tillräckligt på blodtryckssänkande behandling hos kvinnor som redan har hypertoni, måste det kombinerade p-pillret sättas ut. När så anses lämpligt kan användningen av ett kombinerat p-piller återupptas om normala blodtrycksvärden uppnås med blodtryckssänkande terapi.

Följande tillstånd har rapporterats förekomma eller förvärras både i samband med graviditet och användning av kombinerade p-piller, men det finns inte övertygande bevis för ett samband med användning av kombinerade p-piller: gulsot och/eller klåda relaterad till kolestas, gallsten, porfyri, systemisk lupus erythematosus, hemolytiskt uremiskt syndrom, Sydenhams korea, herpes gestationis, otosklerosrelaterad hörselnedsättning.

Exogena östrogener kan inducera eller förvärra symtom av ärftligt och förvärvat angioödem.

Akuta eller kroniska störningar av leverfunktionen kan göra det nödvändigt att sätta ut behandlingen av kombinerade p-piller tills värdena för leverfunktionen återgår till de normala. Recidiv av kolestatisk gulsot och/eller kolestasrelaterad klåda som tidigare uppträtt under en graviditet eller under tidigare användning av könshormoner gör det nödvändigt att avbryta användningen av kombinerade p-piller.

Även om kombinerade p-piller kan påverka den perifera insulinresistensen och glukostoleransen, finns det inga bevis för att det är nödvändigt att ändra doseringen hos diabetiker som använder kombinerade p-piller (innehållande < 0,05 mg etinylestradiol). Kvinnor som har diabetes bör dock stå under

noggrann läkarkontroll, speciellt under den första tiden med kombinerade p-piller.

Försämring av epilepsi, Crohns sjukdom samt ulcerös kolit har rapporterats under användning av kombinerade p-piller.

Nedstämdhet och depression är välkända biverkningar vid användning av hormonella preventivmedel (se avsnitt Biverkningar). Depressioner kan vara allvarliga och är en välkänd riskfaktor för självmordsbeteende och självmord. Kvinnor ska rådas att kontakta läkare vid humörförändringar och depressiva symtom, också direkt efter inledd behandling.

Ibland kan kloasma förekomma, särskilt hos kvinnor som haft kloasma under tidigare graviditet. Kvinnor med benägenhet för kloasma bör undvika solexponering eller exponering för ultraviolett ljus under användning av kombinerade p-piller.

Varje ljusrosa filmdragerad tablett med detta läkemedel innehåller 46 mg laktos. Varje vit filmdragerad tablett innehåller 22 mg. Patienter med sällsynta ärftliga sjukdomar som galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukos-galaktos malabsorption och som går på en laktosfri diet bör ta hänsyn till denna laktosmängd.

Läkarundersökning/konsultation

Innan användning av Yaz påbörjas eller används igen ska en fullständig anamnes (inklusive hereditet) tas och graviditet uteslutas. Blodtrycket ska tas och en läkarundersökning ska utföras baserad på kontraindikationerna (se avsnitt Kontraindikationer) och varningar (se avsnitt Varningar och försiktighet). Det är viktigt att informera kvinnan om venösa och arteriella trombosor, inklusive

risken med Yaz jämfört med andra kombinerade hormonella preventivmedel, symtomen på VTE och ATE, de kända riskfaktorerna och vad hon ska göra i händelse av en misstänkt trombos.

Kvinnan ska också informeras om att noggrant läsa igenom bipacksedeln och följa anvisningarna. Frekvensen och typen av undersökningar ska baseras på fastställda riktlinjer och anpassas individuellt till varje kvinna.

Kvinnan ska informeras om att hormonella preventivmedel inte skyddar mot hiv-infektioner (AIDS) och andra sexuellt överförbara sjukdomar.

Minskad effekt

Säkerheten hos kombinerade p-piller kan försämrats t.ex. vid glömd aktiv tablett (se avsnitt Dosering) liksom gastrointestinala störningar under intag av aktiva tabletter (se avsnitt Dosering) eller vid samtidig användning av andra läkemedel (se avsnitt Interaktioner).

Försämrad cykelkontroll

I likhet med alla kombinerade p-piller kan oregelbundna blödningar (spotting eller genombrottsblödning) inträffa, särskilt under de första månadernas användning. Därför är utvärdering av eventuella oregelbundna blödningar endast meningsfull efter ett anpassningsintervall på cirka tre cykler.

Kvarstår de oregelbundna blödningarna eller om de uppträder efter tidigare regelbundna cykler, bör icke-hormonella orsaker övervägas och malignitet eller graviditet uteslutas. Abrasio kan också bli aktuellt.

Hos vissa kvinnor kan bortfallsblödningen utebli under placebotabletffasen. Om p-pillret har tagits enligt anvisningarna i avsnitt Dosering, är kvinnan sannolikt inte gravid. Har p-pillret däremot inte tagits enligt anvisningarna före den första uteblivna bortfallsblödningen eller om två bortfallsblödningar uteblivit, måste graviditet uteslutas innan kvinnan fortsätter använda kombinerade p-piller.

Interaktioner

Observera: Produktresumé för andra samtidigt använda läkemedel bör konsulteras för att identifiera potentiella interaktioner.

- Andra läkemedels effekt på Yaz

Interaktioner kan förekomma med läkemedel som inducerar mikrosomala enzymer vilket kan resultera i ökad clearance av könshormoner och det kan leda till genombrottsblödningar och/eller utebliven preventiv effekt.

Hantering

Enzyminduktion kan observeras redan efter några dagars behandling. Maximal enzyminduktion observeras vanligtvis inom några veckor. Efter avslutad behandling kan enzyminduktionen kvarstå i ungefär 4 veckor.

Korttidsbehandling

Kvinnor som behandlas med enzyminducerande läkemedel bör temporärt använda en barriärmetod eller annan preventivmetod förutom det kombinerade p-pillret. Barriärmetoden måste användas under hela den pågående läkemedelsbehandlingen och i 28 dagar efter avslutad behandling.

Om samtidigt intag av annat läkemedel fortsätter efter det att de aktiva tabletterna i blisterkartan med p-piller tagit slut, måste nästa p-pillerkarta påbörjas omedelbart och placebotabletterna kasseras.

Långtidsbehandling

Till kvinnor som står på långtidsbehandling med leverenzyminducerande läkemedel rekommenderas en annan pålitlig icke-hormonell preventivmetod.

Följande interaktioner har rapporterats i litteraturen

Ämnen som ökar clearance av kombinerade p-piller (minskar effekten av kombinerade p-piller genom enzyminduktion), t.ex.: Barbiturater, bosentan, karbamazepin, fenytoin, primidon, rifampicin och HIV-läkemedel ritonavir, nevirapin och efavirenz och troligen även felbamat, griseofulvin, oxkarbazepin, topiramat och produkter som innehåller extrakt av Johannesört (*Hypericum perforatum*).

Ämnen med varierande effekt på kombinerade p-pillers clearance: När kombinerade p-piller administreras samtidigt som många kombinationer av HIV-proteashämmare och icke-nukleosida hämmare av omvänt transkriptas, inklusive kombinationer av HCV

-hämmare kan plasmakoncentrationen av östrogen eller gestagen öka eller minska. Nettoeffekten av dessa förändringar kan vara kliniskt relevant i vissa fall.

Därför bör förskrivarinformationen för samtidigt administrerade HIV/HCV-läkemedel konsulteras för att identifiera potentiella interaktioner och eventuella tillhörande rekommendationer. I tveksamma fall bör en barriärmetod användas som tillägg av kvinnor som behandlas med proteashämmare eller icke-nukleosida hämmare av omvänt transkriptas.

Substanter som minskar clearance av kombinerade p-piller (enzymhämmare):

Den kliniska relevansen för potentiella interaktioner med enzymhämmare är okänd.

Samtidig administrering av starka CYP3A4-hämmare kan öka plasmakoncentrationer av östrogen eller progestin, eller båda.

En multipel dosstudie med drospirenon (3 mg/dag) och etinylestradiol (0,02 mg/dag) visar att samtidig administration av den starka CYP3A4-hämmaren ketokonazol i 10 dagar ökar AUC (0-24 h) av drospirenon och etinylestradiol 2,7 gånger respektive 1,4 gånger.

När doser med etoricoxib 60-120 mg/dag tas samtidigt med ett kombinationspreparat som innehåller 35 mikrogram etinylestradiol ökar plasmakoncentrationen av etinylestradiol 1,4-1,6 gånger.

- Yaz effekt på andra läkemedel

Kombinerade p-piller kan påverka metabolismen av vissa andra aktiva substanser. Följaktligen kan koncentrationen i plasma och vävnad antingen öka (t.ex. ciklosporin) eller minska (t.ex. lamotrigin).

Baserat på interaktionsstudier *in vivo* på kvinnliga försökspersoner där omeprazol, simvastatin eller midazolam användes som markör, uppvisar den kliniskt relevanta interaktionen av drospirenon i doser om 3 mg ringa benägenhet att interagera med den cytokrom P450-medierade metabolismen av andra aktiva substanser.

Kliniska data visar att etinylestradiol hämmar clearance av CYP1A2-substrat vilket ger en svag (t.ex. teofyllin) till måttlig (t.ex. tizanidin) ökning i plasmakoncentrationen för dessa.

- Farmakodynamiska interaktioner

I kliniska studier med patienter som behandlas för hepatit C-virusinfektioner (HCV) med läkemedel som innehåller ombitasvir/paritaprevir/ritonavir och dasabuvir, med eller utan ribavirin, sågs en alanintransaminasstegring (ALAT) som var mer än 5 gånger högre än den normala övre gränsen. ALAT-stegringen inträffade signifikant oftare hos kvinnor som använde etinylestradiolinnehållande läkemedel, såsom kombinerade preventivmedel (CHCs). ALAT-stegringar har också observerats hos patienter som behandlas med glekaprevir/pibrentasvir eller sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir och använder läkemedel innehållande etinylestradiol såsom CHCs (se avsnitt Kontraindikationer).

Därför måste patienter som behandlas med Yaz byta till ett alternativt preventivmedel (t.ex. endast gestagen-innehållande preventivmedel eller icke hormonella metoder) innan dessa kombinationsbehandlingar påbörjas. Yaz kan påbörjas igen 2 veckor efter att dessa kombinationsbehandlingar avslutats.

Hos patienter utan njurinsufficiens visade ett samtidigt intag av drosperinon och ACE-hämmare eller NSAID-preparat ingen signifikant effekt på serumkalium. Samtidig användning av Yaz och aldosteronantagonister eller kaliumsparande diuretika har dock inte studerats. I detta fall bör serumkalium testas under första behandlingscykeln. Se även avsnitt Varningar och försiktighet.

- Övriga former av interaktioner
 - *Laboratorieprover*

Användningen av steroider för antikonception kan påverka resultaten av vissa laboratorieprover, inklusive biokemiska parametrar för lever-, sköldkörtel-, binjure- och njurfunktioner, plasmanivåer för (bärrar-) proteiner, till exempel kortikosteroidbindande globulin och lipid-lipoprotein-fraktioner, parametrar för kolhydratmetabolism och parametrar för koagulation och fibrinolys. Förändringarna ligger vanligtvis inom normala laboratörvärden. Genom sin svagt antimineralkortikoida aktivitet medför drospirenon en ökad aktivitet hos plasmarenin och plasma-aldosteron.

Graviditet

Graviditet

Yaz ska inte användas under graviditet.

Om graviditet inträffar under användningen av Yaz ska läkemedlet omedelbart sättas ut. Omfattande epidemiologiska studier har inte visat på en förhöjd risk för medfödda missbildningar hos barn födda av kvinnor som använde kombinerade p-piller före graviditet, eller på fosterskadande effekter när kombinerade p-piller oavsiktligt användes under graviditeten.

Djurstudier har visat biverkningar under graviditet och amning (se avsnitt Prekliniska uppgifter). Baserat på data från djurstudier kan biverkningar på grund av hormonell verkan av de aktiva substanserna inte uteslutas. Risken för biverkningar för människa bedöms som liten grundat på erfarenhet av användning av kombinerade p-piller under graviditet.

Tillgängliga data från användning av Yaz under graviditet är för begränsade för att några slutsatser ska kunna dras när det gäller eventuella negativa effekter av Yaz på graviditet eller på fostrets eller den nyföddas hälsa. Tillförlitliga epidemiologiska data från behandling av gravida kvinnor med Yaz saknas hittills.

Den ökade risken för VTE under postpartumperioden ska beaktas vid återinsättning av Yaz (se avsnitt Dosering och Varningar och försiktighet).

Amning

Amningen kan påverkas av kombinerade p-piller eftersom dessa kan reducera mängden och ändra sammansättningen av mjölken. Därför bör användning av kombinerade p-piller vanligtvis inte rekommenderas förrän kvinnan slutat amma. Små mängder av hormonerna och/eller deras metaboliter kan utsöndras i

bröstmjölken vid användning av kombinerade p-piller. Dessa mängder kan påverka barnet.

Fertilitet

Yaz är indicerat för prevention av graviditet. För information om återgång till fertilitet, se avsnitt Farmakodynamik.

Trafik

Inga studier har gjorts där påverkan på förmågan att framföra fordon och använda maskiner studerats. Inga effekter på förmågan att köra och använda maskiner har observerats hos användare av kombinerade p-piller.

Biverkningar

För allvarliga biverkningar hos användare av kombinerade p-piller se även avsnitt Varningar och försiktighet.

Följande biverkningar har rapporterats vid användning av Yaz:

Tabellen nedan rapporterar biverkningar i enlighet med MedDRAs organsystemklassificering. Biverkningfrekvenserna är baserade på data från kliniska studier. Den lämpligaste MedDRA-termen används för att beskriva en viss biverkning och dess synonymer och relaterade tillstånd.

Biverkningar som har förknippats med användning av Yaz som oralt preventivmedel eller vid behandling av medelsvår acne vulgaris enligt MedDRA-databasen om klassificering av organsystem och MedDRA-termerna

Organsystem (MedDRA version 9.1)	vanliga ($\geq 1/100$ till $< 1/10$)	mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$ till $< 1/100$)	sällsynta ($\geq 1/10\ 000$ till $< 1/1\ 000$)	ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)
Infektioner och infestationer			Candidiasis	
Blodet och lymfsystemet			Anemi Trombocytemi	
Immunsystemet			Allergiska reaktioner	Överkänslighet Förvärring av symtom på ärftligt och förvärvat angioödem
Endokrina systemet			Endokrina rubbningar	
Metabolism och nutrition			Ökad aptit Anorexi Hyperkalemi Hyponatremi	
Psykiska störningar	Emotionell instabilitet	Depression Nervositet	Anorgasmi Insomni	

Organsystem (MedDRA version 9.1)	vanliga ($\geq 1/100$ till $< 1/10$)	mindre vanliga ($\geq 1/1\,000$ till $< 1/100$)	sällsynta ($\geq 1/10\,000$ till $< 1/1\,000$)	ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)
		Sömnrubbingar		
Centrala och perifera nervsystemet	Huvudvärk	Yrsel Parestesi	Känsla av svindel Skakningar	
Ögon			Konjunktivit Ögontorrhet Synrubbingar	
Hjärtat			Takykardi	
Blodkärl		Migrän Åderbråck Hypertoni	Flebit Kärlrubbingar Epistaxis Synkope Venös trombo-embolism (VTE) Arteriell trombo-embolism (ATE)	
Magtarmkanalen	Illamående	Buksmärta Kräkningar	Förstorad buk	

Organsystem (MedDRA version 9.1)	vanliga ($\geq 1/100$ till $< 1/10$)	mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$ till $< 1/100$)	sällsynta ($\geq 1/10\ 000$ till $< 1/1\ 000$)	ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)
		Dyspepsi Väderspänningar Gastrit Diarré	Gastrointestinala störningar Gastrointestinal mättnadskänsla Hiatushernia Oral candidiasis Förstoppning Muntorrhet	
Lever och gallvägar			Gallsmärta Kolecystit	
Hud och subkutan vävnad		Acne Pruritus Utslag	Kloasma Eksem Alopeci Dermatitis acneiform Torr hud Erytema nodosum Hypertrikos	Erytema multiforme

Organsystem (MedDRA version 9.1)	vanliga ($\geq 1/100$ till $< 1/10$)	mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$ till $< 1/100$)	sällsynta ($\geq 1/10\ 000$ till $< 1/1\ 000$)	ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)
			Hudstörningar Hudbristningar Kontaktdermatit Ljuskänslig dermatit Hudtumörer	
Muskuloskeletala systemet och bindväv		Ryggsmärta Smärta i extremiteter Muskelkramp		
Reproduktionsorgan och bröstkörtel	Bröstsmärta Metrorrhagi* Amenorré	Vaginal candidiasis Bäcken smärta Bröstförstoring Fibrocystiskt bröst Uterin/vaginal blödning*	Dyspareuni Vulvovaginit Postkoital blödning Bortfallsblödning Brösts cystor Brösthypertrofi	

Organsystem (MedDRA version 9.1)	vanliga ($\geq 1/100$ till $< 1/10$)	mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$ till $< 1/100$)	sällsynta ($\geq 1/10\ 000$ till $< 1/1\ 000$)	ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)
		Genitala flytningar Värmevallningar Vaginit Menstruella störningar Dysmenorré Hypomenorré Menorragi Vaginal torrhet Misstänkta cellutstryk Minskad libido	Bröstneoplasmer Cervikal polyp Endometriell atrofi Äggstockscystor Förstoring av uterus	
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället		Asteni Ökad svettning Ödem (generaliserat ödem, perifert ödem)	Sjukdomskänsla	

Organsystem (MedDRA version 9.1)	vanliga ($\geq 1/100$ till $< 1/10$)	mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$ till $< 1/100$)	sällsynta ($\geq 1/10\ 000$ till $< 1/1\ 000$)	ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)
		m, ansiktsödem)		
Undersökningar		Viktökning	Viktninsknig	

* oregelbundna blödningar avtar oftast vid fortsatt behandling

Beskrivning av utvalda biverkningar

En ökad risk för arteriella och venösa trombotiska och trombemboliska händelser, t.ex. myokardiell infarkt, stroke, transitoriska ischemiska attacker, venös trombos och lungemboli har observerats hos kvinnor som använder kombinerade hormonella preventivmedel, vilket diskuteras mer i detalj i avsnitt Varningar och försiktighet.

Följande allvarliga biverkningar har rapporterats hos kvinnor som använder kombinerade p-piller och beskrivs i avsnitt Varningar och försiktighet Varningar och försiktighet:

- venösa tromboemboliska sjukdomar
- arteriella tromboemboliska sjukdomar
- hypertoni
- levertumörer

- förekomst eller försämring av tillstånd där ett samband med användning av kombinerade p-piller inte är säkerställt: Crohns sjukdom, ulcerös kolit, epilepsi, uterint myom, porfyri, systemisk lupus erytematosus, herpes gestationis, Sydenhams korea, hemolytisk uremiskt syndrom, kolestatisk gulsot
- kloasma
- akuta eller kroniska störningar av leverfunktionen kan göra det nödvändigt att sätta ut behandlingen av kombinerade p-piller tills värdena för leverfunktionen återgår till de normala.

Frekvensen av diagnosticerad bröstcancer är något förhöjd bland användare av kombinerade p-piller. Eftersom bröstcancer är sällsynt hos kvinnor under 40 år är denna ökning av antalet fall liten jämfört med den totala risken att drabbas av bröstcancer. Sambandet med användning av kombinerade p-piller är okänt. För ytterligare information, se avsnitten Kontraindikationer samt 4.4.

Interaktioner

Genombrottsblödning och/eller utebliven preventiv effekt kan bero på interaktioner med andra läkemedel (enzyminducerare) med p-piller (se avsnitt Interaktioner).

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till Läkemedelsverket, men alla kan rapportera misstänkta biverkningar till Läkemedelsverket, www.lakemedelsverket.se.
Postadress

Läkemedelsverket
Box 26
751 03 Uppsala

Överdoser

Det finns hittills inga erfarenheter från överdosering med Yaz. Baserat på allmänna erfarenheter av orala kombinations-p-piller, är de symtom som kan tänkas uppträda vid överdos av aktiva tabletter: illamående, kräkningar samt bortfallsblödning. Bortfallsblödning kan även ske hos flickor före den första menstruationen, om de av misstag tagit läkemedlet. Det finns ingen antidot och behandling bör vara

Farmakodynamik

Pearl-index för metodmisslyckande: 0,41 (övre tvåsidig 95 % konfidensgräns: 0.85) Övergripande pearl-index (metodmisslyckande + patientmisslyckande): 0,80 (övre tvåsidig 95 % konfidensgräns: 1.30)

Den preventiva effekten av Yaz baseras på ett samspel av olika faktorer, av vilka de viktigaste är ovalutionshämning och förändringarna i endometriet.

I en 3 cykler lång ovulationshämningsstudie, som jämförde drospirenon 3 mg/etinylestradiol 0,020 mg i en 24-dagarsregim och en 21-dagarsregim, var 24-dagarsregimen förknippad med större hämning av follikelutveckling.

Efter avsiktlig introduktion av doseringsfel under den tredje behandlingscykeln, visade en större andel i 21-dagarsregimen ovarieaktivitet inkluderande ägglossning, jämfört med kvinnorna i

24-dagarsregimen. Under cykeln efter avslutad behandling återgick ovarieaktiviteten till nivåerna före behandlingsstart hos 91,8% av kvinnorna i 24-dagarsregimen.

Yaz är ett oralt kombinerat preventivmedel innehållande etinylestradiol och gestagenet drospirenon. Vid terapeutisk dosering har drospirenon också antiandrogena och svagt antimineralkortikoida egenskaper, men inga östrogena, glukokortikoida eller antiglukokortikoida egenskaper. Detta ger drospirenon en farmakologisk profil som i mycket liknar det naturliga hormonet progesteron.

Resultat från kliniska studier tyder på att de svagt antimineralkortikoida egenskaperna hos Yaz ger en svagt antimineralkortikoid effekt.

Två multicenter, dubbelblindade, randomiserade, placebokontrollerade studier har utförts för att utvärdera effektivitet och säkerhet av Yaz hos kvinnor med måttlig acne vulgaris.

Efter sex månaders behandling gav Yaz jämfört med placebo, en statistiskt betydligt större minskning på 15,6 % (49,3 % jämfört med 33,7 %) av inflammatoriska lesioner, 18,5 % (40,6 % jämfört med 22,1 %) av icke-inflammatoriska lesioner, och 16,5 % (44,6 % jämfört med 28,1 %) av det totala antalet lesioner Dessutom gav en högre procentandel patienter, 11,8 % (18,6 % jämfört med 6,8 %), betyget "klar" eller "nästan klar" på prövarens globala bedömningsskala (Investigator's Static Global Assessment (ISGA), scale).

Farmakokinetik

- Drospirenon

Absorption

Drospirenon som administreras oralt absorberas snabbt och nästan fullständigt. Efter en engångsdos uppnås maximala serumnivåer av den aktiva substansen på ca 38 ng/ml inom 1-2 timmar efter intag. Biotillgängligheten är mellan 76 och 85%. Biotillgängligheten av drospirenon påverkas ej av samtidigt födointag.

Distribution

Efter oral tillförsel minskar drospirenonnivåerna i serum med en slutlig halveringstid på 31 timmar. Drospirenon binds till serumalbumin och binder varken till SHBG (sex hormone binding globulin) eller CBG (corticoid binding globulin). Endast 3 - 5% av de totala koncentrationerna av den aktiva substansen i serum är fritt. Den etinylestradiolinducerade ökningen av SHBG påverkar inte bindningen av drospirenon till serumprotein. Den genomsnittliga skenbara distributionsvolymen för drospirenon är $3,7 \pm 1,2$ l/kg.

Metabolism

Efter oral tillförsel genomgår drospirenon en betydande metabolism. De huvudsakliga metaboliterna i plasma är syraformen av drospirenon, bildad genom öppning av laktonringen, och 4,5-dihydro-drospirenon-3-sulfat, bildad genom reduktion och efterföljande sulfatisering. Drospirenon kan även genomgå oxidativ metabolism katalyserad av CYP3A4.

Drospirenon är *in vitro* kapabel att hämma cytokrom P450-enzymerna CYP1A1, CYP2C9, CYP2C19 och CYP3A4 svagt till måttligt.

Elimination

Clearance för drospirenon i serum är $1,5 \pm 0,2$ ml/min/kg. Endast spårmängder av drospirenon utsöndras i oförändrad form.

Metaboliterna av drospirenon utsöndras i feces och urin i förhållandet cirka 1,2 till 1,4. Halveringstiden för utsöndringen av metaboliter via urin och feces är cirka 40 timmar.

Steady state

Under behandlingscykeln uppnås de maximala jämviktskoncentrationerna för drospirenon i serum på cirka 70 ng/ml efter cirka 8 dagars behandling. Nivåerna av drospirenon i serum ackumuleras med en faktor på cirka 3 till följd av förhållandet mellan terminal halveringstid och doseringsintervall.

Särskilda patientgrupper

Effekter vid nedsatt njurfunktion

Hos kvinnor med lätt nedsatt njurfunktion (kreatinclearance CLcr 50-80 ml/min) var steady-state serumkoncentrationen av drospirenon jämförbar med den hos kvinnor med normal njurfunktion. Serumkoncentrationen av drospirenon var i genomsnitt 37 % högre hos kvinnor med måttligt nedsatt njurfunktion (CLcr 30-50 ml/min) jämfört med den hos kvinnor med normal njurfunktion. Behandling med drospirenon tolererades också väl av kvinnor med mild och måttligt nedsatt njurfunktion. Drospirenonbehandlingen visade inte på någon kliniskt signifikant påverkan på koncentrationen av serumkalium.

Effekt vid nedsatt leverfunktion

I en engångsdosstudie minskade oral clearance (CL/F) med ungefär 50 % hos försökspersoner med måttligt nedsatt leverfunktion jämfört med personer med normal leverfunktion. Den observerade

minskningen av drospirenonclearance hos försökspersoner med måttligt nedsatt leverfunktion medför uppenbarligen ingen skillnad i serumkoncentrationen av kalium. Även vid diabetes och samtidig behandling med spironolakton (två faktorer som kan predisponera för hyperkalemi hos patienter) kunde inte någon ökning av serumkoncentrationen av kalium till den övre normalgränsen konstateras. Det kan konkluderas att drospirenon tolereras väl hos patienter med mildt eller måttligt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh B).

Etniska grupper

Inga kliniskt relevanta skillnader i farmakokinetiken av drospirenon eller etinylestradiol har observerats mellan japanska och kaukasiska kvinnor.

- Etinylestradiol

Absorption

Etinylestradiol absorberas snabbt och fullständigt efter oralt intag. Efter ett intag av en peroral engångsdos uppnås maximal serumkoncentration 33 pg/ml efter 1-2 timmar. Den absoluta biotillgängligheten är, beroende på presystemisk konjugering och first-pass metabolism, cirka 60 %. Samtidigt intag av föda reducerade biotillgängligheten av etinylestradiol hos omkring 25 % av de undersökta personerna, medan denna förändring ej kunde ses hos de andra.

Distribution

Koncentrationen av serumetinylestradiol minskar i två faser, där den terminala dispositionsfasen karakteriseras av en halveringstid på cirka 24 timmar. Etinylestradiol är i hög grad, men icke specifikt, bundet till serumalbumin (cirka 98,5 %) och inducerar en ökning av

serumkoncentrationerna av SHBG och kortikoidbindande globuliner (CBG). Etinylestradiol har en skenbar distributionsvolym på 5 l/kg.

Metabolism

Etinylestradiol genomgår betydande första-passage-metabolism i mag-tarmkanalen och i levern. Etinylestradiol metaboliseras primärt genom aromatisk hydroxylering, men det bildas även ett stort antal hydroxylerade och metylerade metaboliter. Dessa återfinns som fria metaboliter och som konjugat med glukuronider och sulfater. Den metaboliska clearancehastigheten för etinylestradiol är cirka 5 ml/min/kg.

Etinylestradiol är *in vitro* en reversibel hämmare av CYP2C19, CYP1A1 och CYP1A2 samt även en mekanismbaserad hämmare av CYP3A4/5, CYP2C8 och CYP2J2.

Elimination

Etinylestradiol utsöndras inte i oförändrad form i någon större utsträckning. Metaboliterna av etinylestradiol utsöndras i urin och galla i förhållandet 4:6. Halveringstiden för utsöndringen av metaboliter är cirka en dag.

Steady state

Jämvikt uppnås under andra hälften av en behandlingscykel och serumnivåerna för etinylestradiol ackumuleras med en faktor av cirka 2,0 till 2,3.

Prekliniska uppgifter

Effekterna av drospirenon och etinylestradiol hos laboratoriedjur begränsade sig till dem som har samband med känd farmakologisk verkan. Särskilt visade reproduktionstoxikologiska studier på

embryo- och fostertoxicitet hos djur vilka anses artspecifika. Vid exponering som överstiger det som uppnås av Yaz-användare, observerades effekter på differentiering av fortplantningsorganen hos råttfoster, men inte hos apa. Miljöriskbedömningsstudier har visat att etinylestradiol och drospirenon kan utgöra en risk mot vattenmiljön (se avsnitt Hållbarhet, förvaring och hantering).

Innehåll

Kvalitativ och kvantitativ sammansättning

24 ljusrosa filmdragerade tabletter:

Varje filmdragerad tablett innehåller 0,020 mg etinylestradiol (som betadexklatrat) och 3 mg drospirenon.

Hjälpämne med känd effekt: Laktos 46 mg (48,18 mg som laktosmonohydrat).

4 vita filmdragerade placebotabletter (inaktiva):

Tabletten innehåller inga aktiva substanser.

Hjälpämne med känd effekt: Laktos 22 mg (23,21 mg laktosmonohydrat).

Förteckning över hjälpämnen

<i>Aktiva filmdragerade tabletter (ljusrosa):</i>	<i>Filmdragerade placebotabletter (vita)</i>
<i>Tablettkärna:</i>	
Laktosmonohydrat	Laktosmonohydrat
Majsstärkelse	Mikrokristallin cellulosa
Magnesiumstearat (E470b)	Magnesiumstearat (E470b)

<i>Aktiva filmdragerade tabletter (ljusrosa):</i>	<i>Filmdragerade placebotabletter (vita)</i>
--	---

Tablettfilmldragering:

Hypromellos (E464)	Hypromellos (E464)
Talk (E553b)	Talk (E553b)
Titandioxid (E171)	Titandioxid (E171)
Järnoxid, röd (E172)	

Blandbarhet

Ej relevant.

Miljöpåverkan

Drospirenon

Miljörisk: Användning av drospirenon har bedömts medföra låg risk för miljöpåverkan.

Nedbrytning: Drospirenon är potentiellt persistent.

Bioackumulering: Drospirenon har låg potential att bioackumuleras.

Detaljerad miljöinformation

Environmental Risk Classification

Predicted Environmental Concentration (PEC)

PEC is calculated according to the following formula:

$$\text{PEC } (\mu\text{g/L}) = (A \cdot 10^9 \cdot (100 - R)) / (365 \cdot P \cdot V \cdot D \cdot 100) = 1.37 \cdot 10^{-6}$$

$$*A \cdot (100 - R) = 0.014 \mu\text{g/L}$$

Where:

A = 105 kg (total sold amount API in Sweden year 2021, data from IQVIA / LIF)

R = 0 % removal rate (due to loss by adsorption to sludge particles, by volatilization, hydrolysis or biodegradation) = 0 if no data is available

P = number of inhabitants in Sweden = $10 \cdot 10^6$

V (L/day) = volume of wastewater per capita and day = 200 (ECHA default) (Reference I)

D = factor for dilution of wastewater by surface water flow = 10 (ECHA default) (Reference I)

Predicted No Effect Concentration (PNEC)

Ecotoxicological studies*

Algae (green algae, *Desmodesmus subspicatus*):

E_rC_{50} 72 hours (growth rate) > 7600 µg/L. Guideline OECD 201.

(Reference II)

Crustacean (waterflea, *Daphnia magna*):

Acute toxicity

EC_{50} 48 hours (immobilization) > 8000 µg/L. Guideline OECD 202.

(Reference III)

Chronic toxicity

NOEC 21 days (reproduction) = 556 µg/L. Guideline OECD 211.

(Reference IV)

Fish (zebrafish, *Danio rerio*):

Acute toxicity

LC_{50} 96 hours (survival) = 7000 µg/L. Guideline OECD 203.

(Reference V)

Chronic toxicity

NOEC 216 days (fecundity, sex ratio, histopathological changes of gonads) = 0.23 µg/L. non-standard test method – fish full life-cycle test. (Reference VI)

Microorganisms (activated sludge):

EC₅₀ 30 min (respiration inhibition) > 100 mg/L. Guideline OECD 209. (Reference VII)

The PNEC was calculated by division of the lowest effect level (NOEC) of the most sensitive taxonomic group considering an appropriate assessment factor (AF). The most sensitive taxonomic group were fish and the lowest effect level was reported as NOEC = 0.23 µg/L. The regulatory default standard AF of 10 was used, which is applicable when there are chronic aquatic toxicity studies representing the three trophic levels (algae, crustaceans, and fish).
$$\text{PNEC} = 0.23 \text{ µg/L} / 10 = 0.023 \text{ µg/L}$$

Environmental risk classification (PEC/PNEC ratio)

The risk quotient PEC/PNEC was calculated with $0.014 \text{ µg/L} / 0.023 \text{ µg/L} = 0.63$.

Justification of chosen environmental risk phrase:

A risk quotient between 0.1 and 1 qualifies for the phrase “Use of Drospirenone has been considered to result in low environmental risk.”.

Degradation

Biotic degradation

Ready degradability:

Drospirenone was studied for aerobic biodegradability in water in a manometric respiration test with municipal sewage sludge. The study reported less than 3 % biodegradation of Drospirenone in 28 days. Guideline OECD 301. (Reference VIII)

Simulation studies:

The transformation of [^{14}C] drospirenone in sediments and natural water was assessed in two different aerobic and anaerobic sediment/water systems at a temperature of $20 \pm 2\text{ }^{\circ}\text{C}$ continuously in the dark according to guideline OECD 308. Water and sediment were extracted for radio-HPLC separation, by using various extraction solvents such as acetonitrile, acetonitrile/water mixture and acetonitrile/HCl mixture. For mass balance determination, aquatic samples were measured by liquid scintillation counting, sediment samples combusted. Only slight ultimate biodegradation was observed in the test systems. The accumulative amount of evolved [^{14}C] CO_2 for the aerobic test systems was 1.4 and 3.8 % of the applied radioactivity. Primary degradation was observed for drospirenone to a low degree in the water/sediment test samples. Two fractions with degradation products were observed in the HPLC analysis. Since the main metabolite appeared from day 3 onwards (although not continuously in the water phase), it is likely, that this metabolite is the isomer ZK 35096 (10). Because the second metabolite occurred only at day 37 (one replicate) and day 59 in one sediment type, it is of minor importance.

Dissipation was determined with DT_{50} , DT_{75} and DT_{90} values in the water layer of the aerobic transformation with 2.1, 4.1 and 6.8 days for high organic carbon sediment system and 2.2, 4.5 and 7.5 days for low organic carbon system. The degradation DT_{50} , DT_{75} and DT_{90} values in the total system were 9.9, 20 and 33 days for high organic carbon sediment system and 36, 72 and 119 days for low organic carbon system. The calculated systems half-lives, however,

are very hypothetical, since there was no clear trend of decreasing concentrations of the extracted [14C] drospirenone between day 0 and day 100.

Therefore, the half-life of drospirenone in the environment is considered to exceed the threshold of 120 days. Guideline OECD 308. (Reference IX)

Abiotic degradation

Hydrolysis:

This study reported a half-life of > 12.8 days to a non-active isomer at pH 7. Guideline EC C7 (HPLC method). (Reference X)

Justification of chosen degradation phrase:

Drospirenone established a $DT_{50} > 120$ d for the total system which qualifies for the phrase “Drospirenone is potentially persistent.”.

Bioaccumulation

Partitioning coefficient:

The log D_{ow} was reported with 3.1 at pH 7. Guideline OECD 117. (Reference XI)

Bioconcentration factor (BCF):

The study with drospirenone was conducted in the bluegill sunfish *Lepomis macrochirus*. Concentrations were 0.1 and 1.0 µg/L [14C]drospirenone. The fish were exposed over 35 days with a subsequent depuration phase of 29 days.

The steady state bioconcentration factors for total radioactive residue were 97 and 99 for the 0.1 and 1.0 µg/L treatment level, respectively, based on lipid content of 4.83 %. Normalised to 5% fat tissue, the BCFss for whole fish are 100 and 102 for the 0.1 and 1.0 µg/L treatment levels, respectively. Guideline OECD 305. (Reference XII)

Justification of chosen bioaccumulation phrase:

As the $\log D_{ow}$ was < 4 and/or $BCF < 500$ Drospirenone is not considered bioaccumulative which qualifies for the phrase "Drospirenone has low potential for bioaccumulation."

Excretion (metabolism)

Drospirenone is only to a small extent excreted unchanged. Conjugates such as glucuronides and sulphates as well as hydroxylated compounds were identified. (Reference XIII, XIV)

References

- I. Guidance on information requirements and Chemical Safety Assessment Chapter R.16: Environmental exposure assessment. V3.0, Feb. 2016.
- II. Growth inhibition test of drospirenone on the green algae *Scenedesmus subspicatus*. Experimental Toxicology, Schering AG, study no. TX1997085, report no. AU49 (1997)
- III. Acute immobilization of drospirenone with *Daphnia magna*. Experimental Toxicology, Schering AG, study no. TX97141, report no. AT51 (1997)
- IV. Reproduction study of drospirenone (ZK 30595) in *Daphnia magna*. Nonclinical Drug Safety, Bayer HealthCare AG, study no. TOXT6082178, report no. A52014 (2011)
- V. Acute toxicity of drospirenone to the zebrafish (*Danio rerio*). Experimental Toxicology, Schering AG, study no TX97042, report no. AU44 (1997)
- VI. Full-life-cycle-tests with drospirenone (BAY 86-4888) on the fathead minnow (*Pimephales promelas*). Nonclinical Drug Safety, Bayer HealthCare AG, study no TOXT6082898, report no. A62532 (2011)

- VII. Respiration inhibition test of drospirenone (ZK 30595) on activated sludge micro organisms. Nonclinical Drug Safety, Bayer Schering Pharma AG, study no TXST20070211, report no. A40777 (2008)
- VIII. Study on the biodegradability of drospirenone in the CO₂-evolution test (modified Sturm-test). Experimental Toxicology, Schering AG, study no. TX97155, report no. AT51 (1997)
- IX. [14C] Drospirenone: Aerobic and anaerobic transformation in aquatic sediment systems). Nonclinical Drug Safety, Bayer Schering Pharma AG, study no. TXEX20070018, report no. A48365 (2008)
- X. The rate of hydrolysis of drospirenone (ZK 30595). General Physical Chemistry, Schering AG, study no. 1274, report no. LY67 (1997)
- XI. The determination of the n-octanol-water partition coefficient of ZK 30595. General Physical Chemistry, Schering AG, study no. 1290, report no. LY66 (1997)
- XII. [14C] Drospirenone: Bioconcentration study with bluegill sunfish (*Lepomis macrochirus*) under flow-through conditions. Nonclinical Drug Safety, Bayer Schering Pharma AG. Study no. TXEX20070017, report no. A48324
- XIII. Absolute and relative bioavailability of ZK 30595 after oral administration of SH T 470 C and SH T 470 D, respectively to 8 young women. Schering AG, Pharmacokinetics/Biometrics/Human Pharmacology, study no. KI87053, report no. 8235 (1990)
- XIV. Absolute bioavailability, excretory balance, and qualitative investigation of the biotransformation of 14C-ZK 30595 following i.v. and p.o. administration in healthy, elderly female volunteers. Schering AG, Pharmacokinetics, study no. KI93037, report no. A166 (1995)

Etinylestradiol

Miljörisk: Användning av etinylestradiol har bedömts medföra hög risk för miljöpåverkan.

Nedbrytning: Etinylestradiol bryts ned i miljön.

Bioackumulering: Etinylestradiol har hög potential att bioackumuleras.

Detaljerad miljöinformation

Environmental Risk Classification

Predicted Environmental Concentration (PEC)

PEC is calculated according to the following formula:

$$\text{PEC } (\mu\text{g/L}) = (A \cdot 10^9 \cdot (100 - R)) / (365 \cdot P \cdot V \cdot D \cdot 100) = 1.37 \cdot 10^{-6}$$

$$A \cdot (100 - R) = 0.00037 \mu\text{g/L}$$

Where:

A = 2.691 kg (total sold amount API in Sweden year 2022, data from IQVIA / LIF)

R = 0 % removal rate (due to loss by adsorption to sludge particles, by volatilization, hydrolysis or biodegradation) = 0 if no data is available

P = number of inhabitants in Sweden = $10 \cdot 10^6$

V (L/day) = volume of wastewater per capita and day = 200 (ECHA default) (Reference I)

D = factor for dilution of wastewater by surface water flow = 10 (ECHA default) (Reference I)

Predicted No Effect Concentration (PNEC)

Ecotoxicological studies

Algae (green algae, *Desmodesmus subspicatus*):

NOEC 72 hours (growth rate) = 117 µg/L, E_rC_{50} 72 hours (growth rate) = 460 µg/L. Guideline OECD 201. (Reference II)

Crustacean (waterflea, *Daphnia magna*):

Acute toxicity

EC_{50} 48 hours (immobilization) = 6400 µg/L. Guideline OECD 202. (Reference III)

Chronic toxicity

NOEC 21 days (reproduction) $\geq$ 387 µg/L. Guideline FDA TAD 4.09. (Reference IV)

Fish:

Acute toxicity (rainbow trout, *Oncorhynchus mykiss*)

LC_{50} 96 hours (survival) = 1600 µg/L. Guideline FDA TAD 4.11. (Reference V)

Chronic toxicity (fathead minnow, *Pimephales promelas*)

NOEC 300 days (life-cycle test: growth, sexual development) = 0.001 µg/L. Guideline OECD EPA FIFRA Subdev. E, 72-5. (Reference VI)

The PNEC was calculated by division of the lowest effect level (NOEC) of the most sensitive taxonomic group considering an appropriate assessment factor (AF). The most sensitive taxonomic group was fish, and the lowest effect level was reported as NOEC = 0.0003 µg/L. The regulatory default standard AF of 10 was used, which is applicable when there are chronic aquatic toxicity studies representing the three trophic levels (algae, crustaceans, and fish).
 $PNEC = 0.0003 \mu\text{g/L} / 10 = 0.00003 \mu\text{g/L}$

Environmental risk classification (PEC/PNEC ratio)

The risk quotient PEC/PNEC was calculated with $0.00037 \mu\text{g/L} / 0.00003 \mu\text{g/L} = 12.3$.

Justification of chosen environmental risk phrase:

A risk quotient above 10 qualifies for the phrase "Use of ethinylestradiol has been considered to result in high environmental risk."

Degradation

Biotic degradation

Ready degradability:

Ethinylestradiol was studied for aerobic biodegradability in water in a CO₂ evolution test according to guideline FDA TAD 3.11 (8).

Ethinylestradiol was introduced into the test system at a concentration of 10 mg/L as carbon. The study reported 3 % biodegradation of ethinylestradiol in 28 days, wherefore the substance is considered not readily biodegradable. Guideline FDA TAD 3.11. (Reference VII)

Simulation studies:

A study on transformation in aquatic/sediment systems according to test guideline OECD 308 was conducted. The transformation of [14C] ethinylestradiol in sediments and natural water was assessed in three different aerobic sediment/water systems. The disappearance half-lives of [14C] ethinylestradiol were in the overlying water of aerobic systems 4.0 and 5.9 days for the high and low organic carbon content, respectively. Since for one of the low organic carbon content sediment the total mass balance was not reached as recommended in the guideline OECD 308 ($\geq 90\%$), this result was not further evaluated.

The extraction from sediments were performed by the following method, which was validated for spiked sediments prior to application to test samples: The sediment is extracted by using 50 mL acetonitrile:water, 80:20, v:v as extraction solvent. If more than 5 % of the applied amount is found in the second extract the

sediment is extracted a third time using acetonitrile:1 M HCl 80:20, v:v. A portion of the combined extracts was then reduced by rotary evaporation at 40 °C and at least 60 mbar. The concentrated sample was then analyzed by HPLC for parent compound and extractable metabolites.

The parent compound was recovered to 0 % from all water and sediment samples at day 99. Only slight ultimate biodegradation was observed in the test systems. The accumulative amount of evolved $^{14}\text{CO}_2$ for the aerobic test systems was 2.5 and 5.1 % of the applied radioactivity. Primary degradation was observed for ethinylestradiol to a low degree in the water/sediment test samples. One metabolite occurred only occasionally. Most of the introduced radioactivity was sediment-bound (50-62 %).

In the total water/sediment systems the DT_{50} of [14C] ethinylestradiol was 24, 36, and 28 days for the 2 systems. The DT_{50} values differed ranked in two cases below the threshold of 32 days and exceeded this threshold in one case. Since two of three water-sediment systems report DT_{50} below the criterion and the exceedance of one system is moderate, ethinylestradiol can be classified as being degradable.

In conclusion, this study reported a half-life of ethinylestradiol of 4.0-5.9 days in water and 24-36 days in sediment/total system. Guideline OECD 308. (Reference VIII)

Abiotic degradation

Hydrolysis:

This study reported that ethinylestradiol is hydrolytically stable. Guideline FDA TAD 3.09. (Reference IX)

Justification of chosen degradation phrase:

The degradation half-life in the total system of the OECD 308 study qualifies for the phrase “ethinylestradiol is degraded in the environment”.

Bioaccumulation

Partitioning coefficient:

The log D_{ow} was reported as 4.2. Guideline FDA TAD 3.02.

(Reference X)

Bioconcentration factor (BCF):

A bioaccumulation study with ethinylestradiol was conducted in the bluegill sunfish *Lepomis macrochirus*. The fish were exposed to concentrations of 1 and 10 ng/L [¹⁴C] ethinylestradiol, over 35 days with a subsequent depuration phase of 29 days. The steady state bioconcentration factors (BCFs) for total radioactive residue were 371 and 634 for the 1.0 and 10 ng/L treatment level, respectively. The steady state bioconcentration factors for total radioactive residue (TRR) based on lipid content of 3.61 % were 371 at the 1.0 ng/L treatment level and 634 at the 10 ng/L treatment level. Normalised to 5 % fat tissue, the BCFss for total radioactive residues for whole fish are 514 and 878 for the 1.0 and 10 ng/L treatment levels, respectively. Guideline OECD 305.

(Reference XI)

Justification of chosen bioaccumulation phrase:

As the log D_{ow} was > 4 and BCF > 500 ethinylestradiol is considered bioaccumulative which qualifies for the phrase “ethinylestradiol has high potential for bioaccumulation.”.

References

- I. Guidance on information requirements and Chemical Safety Assessment Chapter R.16: Environmental exposure assessment. V3.0, Feb. 2016.
- II. Growth inhibition test of ethinylestradiol (ZK 4944) on the green algae *Desmodesmus subspicatus*. Experimental Toxicology, Schering AG, Study no. TXST20020060, Report no. A12518 (2004).
- III. Acute immobilization of ethinylestradiol with *Daphnia magna*. Experimental Toxicology, Schering AG, Study no. TXS94269, Report no. AG47 (1997).
- IV. Chronic toxicity study of ethinylestradiol on *Daphnia magna*. Experimental Toxicology, Schering AG, Study no. TXS94268, Report no. AG95 (1999).
- V. Acute toxicity test of ethinylestradiol with rainbow trout. Experimental Toxicology, Schering AG, Study no. TX93145, Report no. A987 (1995).
- VI. Ethinylestradiol: Determination of the chronic toxicity to fathead minnow *Pimephales promelas* full lifecycle. Experimental Toxicology, Schering AG, Zeneca study no. AA1099/B, Schering study no. TX95192 (1997).
- VII. Study on aerobic biodegradation of ethinylestradiol. Experimental Toxicology, Schering AG, Study no. TX93157, Report no. AA74 (1995).
- VIII. [14C] Ethinylestradiol: Aerobic and anaerobic transformation in aquatic sediment systems. Bayer Schering Pharma AG, Nonclinical drug Safety, Springborn Smithers Laboratories, Horn, Switzerland study no. 1121.000.753 (2008).
- IX. Physicochemical data for environmental risk assessment of ethinylestradiol (ZK 4944). General Physical Chemistry, Schering AG, report no. KO 41 (1993).

X. [14C] Ethinylestradiol: Bioconcentration study with bluegill sunfish (*Lepomis macrochirus*) under flow-through conditions. Bayer Schering Pharma AG, Nonclinical drug Safety, Springborn Smithers Laboratories, Horn, Switzerland study no. 1121.000.135 (2008).

Hållbarhet, förvaring och hantering

Hållbarhet

5 år.

Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar

Särskilda anvisningar för destruktion

Detta läkemedel kan utgöra en risk mot miljön (se avsnitt Prekliniska uppgifter). Ej använt läkemedel och avfall ska hanteras enligt gällande anvisningar

Egenskaper hos läkemedelsformen

Filmdragerad tablett.

De aktiva tabletterna är ljusrosa, runda med konvex yta. Ena sidan är märkt med bokstäverna "DS" inom en liksidig sexhörning.

Placebotabletterna är vita, runda med konvex yta. Ena sidan är märkt med bokstäverna "DP" inom en liksidig sexhörning.

Förpackningsinformation

Filmdragerad tablett 0,02 mg/3 mg De aktiva tabletterna är ljusrosa, runda med konvex yta. Ena sidan är märkt med bokstäverna "DS" inom en liksidig sexhörning. Placebotabletterna

är vita, runda med konvex yta. Ena sidan är märkt med bokstäverna "DP" inom en liksidig sexhörning.

3 x 28 tablett(er) blister (fri prissättning), EF, Övriga förskrivare: barnmorska