



Legemiddelanmeldelse:

Mars 2009

Yaz (etinyløstradiol/drospirenon) – kombinasjons-p-pille

Legemiddelverkets sammenfatning:

Yaz (0,02 mg etinyløstradiol/3 mg drospirenon) er en p-pille med samme type og mengde hormoner som Yasminelle, men hvor antall dager med hormontabletter er økt fra 21 (Yasminelle) til 24 (Yaz) i løpet av en 28-dagers periode. Basert på innlevert dokumentasjon og sett i forhold til eksisterende kombinasjons-p-pille, representerer ikke Yaz noen vesentlig nyhet.

Beskyttelsen mot graviditet er undersøkt i to studier av ca 1-års varighet med 2128 friske kvinner fra 17-36 år. Kvinner som for eksempel var overvektige eller hadde hjertekarsykdom deltok ikke i studiene. Totalt oppsto 16 graviditeter i studiene. Syv av kvinnene ble gravide selv om de tok Yaz riktig. Dette ga Pearl-indekser på henholdsvis 0,80 (2004 kvinneår) og 0,41 (1694 kvinneår) som er tilsvarende andre nylig godkjente kombinasjons-p-piller. Beskyttelsen mot graviditet i løpet av 1 år var 99,2 %. Dette er også tilsvarende som for andre p-piller av kombinasjonstypen. Graviditet kan i sjeldne tilfeller oppstå selv om p-pillen blir brukt riktig.

Sammenlignet med en p-pille som har syv dagers hormonfri perioden i løpet av en syklus (Mercilon, 0,02 mg etinyløstradiol/0,15 mg desogestrel), ga Yaz verken kortere varighet av den menstruasjonslignende blødningen eller færre mellomblødninger. For begge preparatene var blødningsmønsteret og sykluskontrollen som for andre lavdoserte kombinasjons-p-piller.

P-piller blir brukt av friske kvinner og skal derfor både gi god beskyttelse mot graviditet og ha meget lav risiko for bivirkninger. Vanlige bivirkninger av Yaz er tilsvarende liknende p-piller: følelsesmessige svingninger (labilitet), hodepine og kvalme. Sjeldne bivirkninger er blodpropp.

Bruk av kombinasjons-p-piller er én av flere faktorer som kan gi økt risiko for blodpropp. Nyttan av en slik p-pille må derfor veies opp mot den mulige risikoen bruken innebærer for den enkelte kvinne. Risikoen for venøse tromber øker bl.a. med økende alder, fedme, familiær disposisjon, og forlenget immobilisering. For å minske risikoen for hjerneslag frarådes kvinner over 35 år å røyke hvis de ønsker å bruke en kombinasjons-p-pille.

Det er viktig at både brukere av slike p-piller og helsepersonell kjenner til og er oppmerksomme på tegn og symptom som kan tyde på blodpropp (se [P-piller og fare for blodpropp](#)). Helsepersonell må forsikre seg om at kvinnene er klar over symptomene på blodpropp, slik at de vet når de skal kontakte lege.

Alle tilfeller av blodpropp i forbindelse med bruk av p-piller bør meldes til nærmeste regionale legemiddelinformasjonscenter (RELIS).

Særlig overvåking:

På grunn av risiko for blodpropp (tromboemboli) settes Yaz på listen for medisiner under [særlig overvåking](#), sammen med Yasmin, Yasminelle, og Mercilon.

Godkjent indikasjon (1)

Antikonsepsjon.

Dosering

Det skal tas én tablett peroralt daglig i 28 dager. Tablettene skal tas omtrent til samme tidspunkt hver dag i den rekkefølgen som er angitt på blisterbrettet. Når ett brett er tomt, påbegynnes neste brett uten opphør. Hvert brett inneholder 4 placebotabletter (siste rekke på

brettet). Etter to til tre dager med placebotabletter starter vanligvis en vaginal blødning som kan vedvare til neste brett påbegynnes. For oppstart og bruk, se preparatomtale (1).

Klinisk effekt

Den kliniske dokumentasjonen som ligger til grunn for godkjenningen består av to åpne, ukontrollerte hovedstudier med til sammen 2128 kvinner (hhv. 1027 og 1101) i fertil alder. Begge studiene omfattet 13 sykluser á 28 dager (ca 1 år). Inklusjons- og eksklusjonskriteriene var representative for den populasjonen friske, fertile kvinner som ideelt sett kan bruker p-piller: Gjennomsnittlig alder var 24,8 år (17-36 år), høyde 165,4 cm, vekt 61,3 kg, og BMI 22,4 kg/m². De fleste var ikke-røykere, brukte sjeldent alkohol, hadde verken barn eller gjennomgått abort, og hadde fått første menstruasjon ved 13-års alder. Kvinnene hadde ikke brukt orale kombinasjonspreparater siste måned før studiestart og depotpreparater skulle vært seponert 5-6 måneder tidligere (6 frie sykluser). **Det primære endepunktet** i begge studiene var Pearl indeks¹. Pearl indeks ble beregnet på to måter: én som omfattet alle svangerskap oppstått i studiene, inkludert de som var forårsaket pga. feil bruk av prevensjonsmidlet (PI), og én hvor det var justert for compliance og som da omfattet kun svangerskap oppstått på tross av riktig bruk av prevensjonsmidlet (PI_c). **Sekundære endepunkter** i den ene studien (A12007) var sykluskontroll² og blødningsmønster³. Registreringen var basert på kvinnenes egne, daglige notater om eventuelle blødninger og blødningsintensivitet.

I to mindre, åpne, randomiserte studier ble Yaz sammenlignet med Mercilon (0,02 mg etinyløstradiol/0,15 mg desogestrel) gjennom syv sykluser (ca 6 mnd.). Mercilon har en syv dagers hormonfri periode i løpet av én 28-dagers syklus, mens Yaz har fire dager. Den ene studien undersøkte forskjeller mht. sykluskontroll² og blødningsmønster³ (229 vs. 220 kvinner), og den andre undersøkte for forskjeller mht. lipid -, hemostatisk - og kabrohydratprofiler (29 vs. 30 kvinner).

Resultater

Totalt 2438 kvinner fikk Yaz, hvorav 6,8 % (167 kvinner) falt fra underveis i studiene på grunn av bivirkninger, hovedsakelig hodepine, mellomblødninger og kvalme. 62,2 % fullførte 1 års behandling (dvs. 52 uker), 69,5 % var med t.o.m. syklus 13 og 86,9 % t.o.m. syklus 7. I de to 13-sykluser lange hovedstudiene oppsto det totalt 16 graviditeter (hhv. 11 og 5). Syv av graviditetene oppsto selv om p-pillen Yaz var brukt riktig (metodesvikt). I de to 7-syklus-studiene var det ingen graviditeter. PI ble beregnet ut fra alle deltakere i alle fire studiene.

Tabell 1: Pearl indeks for Yaz

Parameter	Pearl Indeks (PI) ^a	Pearl Indeks _{justert} (PI _c) ^b
Relevant eksponeringstid (dager/kvinneår)	729 537/2004	616 607/1694
Antall graviditeter	16	7
PI (øvre, tosidig 95 % konfidensintervall)	0,80 (1,30)	-
PI _c (øvre, tosidig 95 % konfidensintervall)	-	0,41 (0,85)

^a basert på alle graviditeter oppstått; inkludert de forårsaket av feilbruk (for eksempel glemte å ta p-pillen)

^b ekskludert feilbruk; omfatter kun svangerskap oppstått selv om p-pillen er brukt riktig

Pearl indeksene for Yaz er tilsvarende andre, nylig godkjente antikonsepsjonsmidler. Generelt betraktes prevensjonsmidler av steroidtypen å gi tilfredsstillende effekt dersom forskjellen

¹ **Pearl indeks:** Antall graviditeter i studien dividert på eksponering i kvinneår x 100 (Ett kvinneår = 364 dager)

² **Sykluskontroll:** Lengde, intensitet og tidspunkt for månedlige blødninger, samt lengde, intensitet og antall mellomblødninger

³ **Blødningskontroll:** Antall dager med sporblødninger, samt antall sporblødninger per dag

mellom punkttestimatet PI (eller PI_c) og den øvre grensen av 95 % konfidensintervallet er under 1 (3). Det ble utført en livstabellanalyse (Life table analysis) mht. tiden det tok før graviditet oppsto i de fire studiene. Sannsynligheten for å bli gravid (kumulativ feilrate) ble beregnet vha. Kaplan Meier estimator på basis av uønskede graviditeter i løpet av 1 år. Kaplan Meier estimator var 0,0079 (95 % KI 0,0048 0,0129), hvilket betyr at sannsynligheten for beskyttelse mot graviditet i løpet av 1 år er estimert til 0,9921 (99,2 %).

Yaz og Mercilon hadde sammenlignbare blødningsmønster og sykluskontroll. Det ble ikke funnet klinisk relevante forskjeller for noen av variablene verken for de enkelte studiene eller alle studiene sett under ett. Resultatet var også uavhengig av om fullt analysesett eller om per protokoll⁴ ble benyttet. Yaz og Mercilon hadde tilsvarende blødningsmønster og sykluskontroll som rapportert for andre lavdoserte kombinasjons-p-piller (4).

Acne vulgaris

I tillegg til de fire nevnte studiene ble det utført to mindre, dobbeltblinde, randomiserte, placebokontrollerte 6-mnd studier mht. effekt på akne. I de to studiene fikk hhv. 229 og 222 kvinner Yaz og hhv. 227 og 215 placebo. Ved inklusjon hadde kvinnene minimum 40 ansiktslesjoner hvorav minst 20 var inflammatoriske, 20 ikke-inflammatoriske (komedoner) og maksimalt tre var mindre, inaktive noder. Kvinnene ble klassifisert fra grad 3 og oppover på en 6-punkts skala for alvorlighetsgrad av akne (Investigator's Global Assessment Scale, IGA). **Primære endepunkter** var prosentvis endring av hhv. inflammatoriske lesjoner, komedoner, og totalt antall lesjoner, samt prosent kvinner med grad 0 ("klar") eller 1 ("nesten klar") etter 6-mnd.

Resultatene viste at Yaz ga en statistisk signifikant bedring av akne i forhold til placebo. Bedringen var i tilsvarende størrelsesorden som rapportert for andre kombinasjons-p-piller og for ulike lokalbehandlinger (lokale retinoider, antibiotika etc.).

Sikkerhet og bivirkninger

Bivirkningsprofilen for Yaz tilsvarer den som er kjent fra andre kombinasjons-p-piller. Hodepine, mellomblødninger og kvalme var hyppigst rapportert i studiene. Antall kvinner i studiene var for lavt til å se sjeldne bivirkninger som tromboser. Som for andre p-piller av kombinasjonstypen innebærer bruk av Yaz tromboserisiko. Produsenten har tatt initiativ til en ny sikkerhetsstudie mht. å overvåke tilfeller av tromboser, hjerteinfarkt og cerebrospinale hendelser. Kohortstudien er prospektiv og vil inkludere 50 000 kvinner i USA og Europa.

Drospirenon har kaliumsparende egenskaper. Hos kvinner med nedsatt nyrefunksjon anbefales det å sjekke serumkalium under første behandlingssyklus.

Ved forskrivning må det tas tilsvarende forholdsregler som ved andre kombinasjons-p-piller, se preparatomtalen for detaljer (1).

Farmakodynamikk og farmakokinetikk

Etinyløstradiol og drospirenon virker ved å hemme utskillelse av gonadotropiner fra hypofysen. Etinyløstradiol hemmer utskillelse av follikelstimulerende hormon (FSH) slik at utvikling av follikel i ovariet hemmes. Progestinet drospirenon bidrar tilsvarende til hemmet utskillelse av luteiniserende hormon (LH) slik at eggløsning hindres. Progestinet endrer også viskositeten i cervixsekretet slik at det blir mindre permeabelt for spermier. Begge hormoner bidrar til at endometriet blir mindre mottakelig for et eventuelt befruktet egg.

⁴ **Per protokoll:** analyse som kun inkluderer individer som har fullført studien. Dette i motsetning til **fullt analysesett** som også tar hensyn til data fra individer som har falt fra underveis i studien.

Drospirenon har i terapeutiske doser antiandrogene og milde antimineralkortikoide egenskaper, som gir svak antimineralkortikoid effekt. Det kan gi hyperkalemi hos kvinner med nedsatt nyrefunksjon (se ”Sikkerhet og bivirkninger”). Det er ikke avklart om lavdoserte kombinasjons-p-piller minsker risikoen for kreft i endometrie og ovarier slik som vist for høydoserte (50 µg etinyløstradiol).

For farmakokinetiske egenskaper, se preparatomtale (1).

Legemiddelfakta

ATC-kode: G03AA12 Progestogener og østrogener, faste kombinasjoner
Virkestoff: Drospirenon og etinyløstradiol
Legemiddelformer og styrker: Filmdrasjerte tabletter, 3 mg drospirenon/0,02 mg etinyløstradiol. Pakningsstørrelse: 28 tbl., 3 x 28 tbl., 6 x 28 tbl.
Legemiddelfirma: Bayer Schering Pharma
Pris: Ikke fastsatt. Når legemidlet markedsføres kan pris finnes ved søk på preparatnavn i [Legemiddelverkets søkebase for legemidler](#).

Pristabell:

ATC-gruppe	Virkestoff (østrogen/gestagen)	Preparat navn	Styrke i mg (østrogen/gestagen)	Pakningsstørrelse	Pris for 3 måneder	Refusjon
G03A A12	etinyløstradiol/ drospirenon	Yaz	0,02/3	3x28	Ikke fastsatt	For kvinner f.o.m. 16 år t.o.m. 19 år gis det bidrag på maksimalt kr. 100 for hver tredje måneds ekspedisjon til prevensjon som rekvireres av lege, helsesøster eller jordmor.
		Yasminelle 28		3x28	255,20	
		Yasminelle	0,03/3	3x21	252,30	
		Yasmin 28		3x28	229,00	
G03A A09	etinyløstradiol/ desogestrel	Yasmin		3x21	218,10	
		Mercilon 28	0,02/0,15	3x28	100,00	
		Marvelon 28	0,03/0,15	3x28	147,30	
Marvelon	3x21	123,60				
G03A A07	etinyløstradiol/ levonorgestrel	Loette 28	0,02/0,10	3x28	229,10	
		Microgynon	0,03/0,15	3x21	79,40	
G03A A13	etinyløstradiol/ norelgestromin	EVRA (depotplaster)	0,6/6	9stk.	272,80	

Dokumentasjonsgrunnlag

Sammenfatningen er basert på dokumentasjon fra gjensidig anerkjennelsesprosedyre (Mutual Recognition Procedure, MRP) i EU.

Litteratur

- Søk i [database](#) for preparatomtale (SPC) for Yaz (**NB!** tilgjengelig når pris er søkt og fastsatt)
- Søk i [database](#) for offentlig evalueringsrapport (Mutual Recognition Procedure Public Assessment Report; PAR) for Yaz: Ved å klikke på preparatnavnet kommer det opp en oversikt med legemiddelfakta; **merk** at nederst i denne er det lenke til den offentlige rapporten: **NB!** per 16. mars 2009 er evalueringsrapporten foreløpig ikke publisert.
- [Guideline on clinical investigation of steroid contraceptives in women, London 2005, EMEA/CPMP/EWP/519/98 Rev 1.](#)

Kontaktperson

[Edel.Holene\[at\]legemiddelverket.no](mailto:Edel.Holene[at]legemiddelverket.no)

Seniorrådgiver, dr. scient

Avd. legemiddelinformasjon