

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

YAZ, 0,02 mg/3 mg õhukese polümeerikattega tabletid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

24 heleroosat õhukese polümeerikattega tabletti.

Iga õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 0,02 mg etüüülöstradioli (beetadeksklatraadina) ja 3 mg drospirenooni.

INN. *Ethinylestradiolum, drospirenonum.*

Teadaolevat toimet omav abiaine: 46 mg laktoosi (48,18 mg laktoosmonohüdraadina).

4 valget õhukese polümeerikattega platseebotabletti (toimeaineta).

Tablett ei sisalda toimeaineid.

Teadaolevat toimet omav abiaine: 22 mg laktoosi (23,21 mg laktoosmonohüdraadina).

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Õhukese polümeerikattega tabletid.

Toimeainet sisaldavad tabletid on heleroosad, ümmargused, kaksikkumerad, mille ühel küljel on reljeefne korrapärane kuusnurk, mille sees tähed "DS".

Platseebotabletid on valged, ümmargused, kaksikkumerad, mille ühel küljel on reljeefne korrapärane kuusnurk, mille sees tähed "DP".

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Raseduse vältimine.

YAZ'i väljakirjutamisel tuleb võtta arvesse naisel käesoleval hetkel esinevaid individuaalseid riskifaktoreid, eriti venoosse trombemboolia (VTE) riskifaktoreid ning VTE riski selle ravimiga, võrreldes teiste kombineeritud hormonaalsete kontratseptiividega (vt lõigud 4.3 ja 4.4).

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Manustamisviis: suukaudne.

Annustamine

Kuidas YAZ'i võtta

Tablette tuleb võtta iga päev enam-vähem samal kellaajal, vajadusel koos vähesel kogusel veega.

Tablette võetakse blisterpakendil näidatud järjekorras. Tablette tuleb võtta pidevalt. 28 järjestikusel päeval võetakse iga päev üks tablett. Ravi järgmise pakendiga alustatakse päeval, mis järgneb eelmise

pakendi viimase tableti võtmise päevale. Menstruatsioonitaoline veritsus algab tavaliselt 2...3 päeval alates platseebotablettide võtmisest (viimane rida) ja ei pruugi olla lõppenud enne uue pakendi alustamist.

Kuidas alustada YAZ'i võtmist

- Kui eelmisel kuul pole hormonaalset kontratsepsiooni kasutatud
Tablettide võtmist tuleb alustada menstruatsioonitsükli esimesel päeval (st päeval, kui algab veritsus).

- Üleminek kombineeritud hormonaalselt kontratseptiivilt (kombineeritud suukaudne kontratseptiiv (KSK), tuperõngas või transdermaalne plaaster)
Eelistatult tuleb YAZ'i võtmist alustada eelnevalt kasutatud KSK viimase toimeainet sisaldava tableti võtmisele järgneval päeval, kuid hiljemalt eelneva KSK tabletivaba perioodi või platseebotablettide järgsel päeval. Tuperõnga või transdermaalse plaastri kasutamise korral tuleb YAZ'i võtmist alustada eelistatavalt vahendi eemaldamise päeval, kuid hiljemalt siis, kui oleks pidanud toimuma järgmine manustamine.

- Üleminek ainult gestageeni sisaldavalt meetodilt (ainult gestageeni sisaldavad rasestumisvastased tabletid e „pillid“, süst või implantaat) või gestageeni vabastavalt emakasiseselt vahendilt

Naine võib ainult gestageeni sisaldavalt rasestumisvastastelt tablettidelt YAZ'ile ümber lülituda ükskõik millisel päeval (implantaadi või emakasisese vahendi kasutamisel selle eemaldamise päeval; süstitava preparaadi korral päeval, mil peaks tehtama järgmine süst), kuid naist tuleb kõikidel juhtudel nõustada, et esimesel seitsmel tabletivõtmise päeval tuleb lisaks kasutada mõnda barjäärimeetodit.

- Esimese trimestri abordi järgselt

Naine võib alustada kombineeritud rasestumisvastaste tablettide võtmist kohe. Sel juhul ei ole täiendavad rasestumisvastased meetodid vajalikud.

- Sünnituse või teise trimestri abordi järgselt

Naist tuleb nõustada, et kontratsepsiooni alustataks 21...28 päeva möödumisel sünnitusest või teise trimestri abordist. Kui alustatakse hiljem, on soovitatav esimesel seitsmel päeval kasutada lisaks barjäärimeetodit. Kui naine on juba seksuaalvahekorras olnud, tuleb enne KSK võtmise alustamist välistada rasedus või oodata ära esimene menstruatsioon.

Teavet imetavate naiste kohta vt lõigust 4.6.

Kui tablette on jäänud võtmata

Viimases, neljandas reas olevad platseebotabletid võib jätta tähelepanuta. Võtmatajäänud tabletid tuleks siiski ära visata, et mitte tahtmatult pikendada platseebotablettide faasi. Järgmised nõuanded kehtivad ainult **toimeainet sisaldavate tablettide** kohta kui need on jäänud võtmata:

Kui tableti võtmine hilineb **vähem kui 24 tundi**, siis rasestumisvastane toime ei nõrgene. Naine peab võtma tableti niipea, kui see talle meenub ja järgmised tabletid tuleb võtta tavapärasel ajal.

Kui tableti võtmine hilineb **enam kui 24 tundi**, võib rasestumisvastane toime nõrgeneda.

Vahelejäänud tablettide osas tuleb juhinduda järgmisest kahest põhireeglist:

1. Soovitatav hormoonivabade tablettide periood on 4 päeva, tablettide võtmises ei tohi kunagi tekkida pikemat pausi kui 7 päeva;
2. Selleks, et saavutada hüpotaalamuse-käbikeha-munasarjade telje adekvaatne supressioon on vaja tablette võtta katkestusteta vähemalt seitse päeva.

Ülaltoodust lähtudes võib anda järgmisi soovitusi:

- Päevad 1...7

Naine peab võtma viimase võtmatajäänud tableti niipea, kui see talle meenub, isegi kui see tähendab, et ta peab võtma kaks tabletti samal ajal. Edasi tuleb tablette võtta tavalisel ajal. Peale selle tuleb

järgmisel seitsmel päeval kasutada lisaks mõnda barjäärimeetodit, näiteks kondoomi. Kui naine on tableti võtmatajätmisele eelnenud seitsme päeva jooksul olnud seksuaalvahekorras, tuleb arvestada võimaliku rasedusega. Mida rohkem tablette on võtmata jäänud ja mida lähemale jäävad unustatud tabletid platseebotablettide faasile, seda suurem on rasedumise oht.

- Päevad 8...14

Naine peab võtma viimase võtmatajäänud tableti niipea, kui see talle meenub, isegi kui see tähendab, et ta peab võtma kaks tabletti samal ajal. Edasi tuleb tablette võtta tavalisel ajal. Eeldusel, et naine on võtmatajäänud tabletile eelnenud seitsmel päeval võtnud tablette õigesti, ei ole täiendavate rasedumisvastaste meetodite kasutamine vajalik. Kui vahele on jäänud rohkem kui üks tablett, tuleb järgnevat seitse päeva kasutada lisaks mõnda muud rasedumisvastast vahendit.

- Päevad 15...24

Lähenev platseebotableti faas nõrgestab rasedumisvastast kaitset. Siiski saab rasedumisvastase toime langust ära hoida, muutes tablettide võtmise režiimi. Kui kasutada ühte järgmisest kahest võimalusest, ei tule täiendavat rasedumisvastast meetodit kasutada eeldusel, et eelnenud seitsmel päeval on tablette võetud õigesti. Kui tablette ei ole võetud õigesti, peab naine järgima kahest järgnevast võimalusest esimest ja kasutama järgnevat 7 päeva rasedusest hoidumiseks lisameetodit.

1. Naine peab võtma võtmatajäänud tableti niipea, kui see talle meenub, isegi kui see tähendab, et ta peab võtma kaks tabletti samal ajal. Edasi võetakse tablette tavalisel ajal, kuni toimeainega tabletid on otsas. Viimase rea neli platseebotabletti tuleb ära visata. Kohe tuleb alustada järgmise blisterpakendiga. Tõenäoliselt ei esine kasutajal menstruatsioonitaolist vereeritust enne, kui teise pakendi toimeainet sisaldavad tabletid on lõpuni kasutatud, kuid tal võib tablettide võtmise ajal esineda määrimist või tsüklivälist veritsust.
2. Naisele võib ka soovitada lõpetada käesolevast blisterpakendist toimeainega tablettide võtmine. Selle asemel tuleb võtta kuni neli päeva (arvestades sisse ka tableti võtmatajätmise päevad) viimase rea platseebotablette ning edasi jätkata järgmise blisterpakendiga.

Kui naine on tablette võtmata jätnud ning platseebotablettide kasutamise faasis ei teki tal menstruatsioonitaolist verejooksu, tuleb arvestada võimaliku rasedusega.

Soovitused seedetrakti häirete korral

Raskete seedetrakti häirete (nt oksendamise või kõhulahtisuse) esinemise korral ei pruugi toimeaine täielikult imenduda ning kasutada tuleb täiendavaid rasedumisvastaseid meetodeid. Kui naine oksendab 3...4 tundi pärast toimeainega tableti võtmist, tuleb niipea kui võimalik võtta uus (asendus-) tablett. Võimaluse korral tuleb uus tablett võtta 24 tunni jooksul tavalisest tableti võtmise ajast. Kui möödub enam kui 24 tundi, kehtivad samad nõuanded, mis tableti võtmata jätmise korral (vt lõik 4.2). Kui naine ei taha muuta oma tavalist tablettivõtmise skeemi, peab ta võtma vajaliku(d) lisatableti(d) teisest blisterpakendist.

Kuidas menstruatsioonitaolist vereeritust edasi lükata

Menstruatsiooni edasilükkamiseks tuleb alustada uue YAZ'i blisterpakendiga ilma käesolevast pakendist platseebotablette võtmata. Menstruatsiooni võib edasi lükata niikaua kui soovitakse, kuni teise pakendi toimeainega tabletid saavad otsa. Rasedumisvastaste tablettide pikaajalisel järjestikusel kasutamisel võib esineda tsüklivälist veritsust või määrimist. Regulaarset YAZ'i võtmist jätkatakse seejärel pärast platseebotablettide faasi.

Kui kasutaja soovib nihutada menstruatsiooni alguse praegusest erinevale nädalapäevale, võib talle soovitada lühendada algavat platseebotablettide faasi soovitud arvu päevade võrra. Mida lühem on platseebotablettide faas, seda suurem on tõenäosus, et menstruatsioonitaolist verejooksu ei teki ning et järgmise pakendi kasutamise ajal esineb tsüklivälist veritsust või määrimist (nagu menstruatsiooni edasilükkamisel).

Lisainfo patsientide erirühmade kohta

Lapsed

YAZ on näidustatud kasutamiseks ainult pärast menarhet.

Eakad

YAZ ei ole näidustatud pärast menopausi.

Maksakahjustusega patsiendid

YAZ on vastunäidustatud raske maksahaigusega naistele. Vt ka lõigud 4.3 ja 5.2.

Neerukahjustusega patsiendid

YAZ on vastunäidustatud raske neerukahjustuse või ägeda neerupuudulikkuse korral. Vt ka lõigud 4.3 ja 5.2.

4.3 Vastunäidustused

Kombineeritud hormonaalseid kontratseptiive (KHK) ei tohi kasutada järgmiste seisundite esinemisel. Kui mõni neist seisunditest tekib KHK kasutamisel esmakordselt, tuleb KHK-de võtmine kohe lõpetada.

- Venosne trombemboolia (VTE) või selle tekkerisk.
 - Venosne trombemboolia - käesolev (antikoagulant-ravil) või anamneesis (nt süvaveenitromboos või kopsuemboolia).
 - Teadaolev pärilik või omandatud eelsoodumus venoosse trombemboolia tekkeks, nt aktiveeritud C-valgu (APC) resistentsus (sh V faktori Leideni mutatsioon), antitrombiin-III vaegus, C-valgu vaegus, S-valgu vaegus.
 - Suurem kirurgiline protseduur koos pikaajalise liikumatusega (vt lõik 4.4).
 - Mitme riskifaktori esinemisest tingitud venoosse trombemboolia kõrge risk (vt lõik 4.4).
- Arteriaalne trombemboolia (ATE) või selle tekkerisk.
 - Arteriaalne trombemboolia - käesolev või anamneesis (nt müokardiinfarkt) või selle eelne seisund (nt stenokardia).
 - Tserebrovaskulaarne haigus – insult praegu või anamneesis või selle eelne seisund (nt mööduv isheemiline atakk).
 - Teadaolev pärilik või omandatud eelsoodumus arteriaalse trombemboolia tekkeks, nt hüperhomotsüsteineemia ja fosfolipiidivastased antikehad (kardiolipiinivastased antikehad, luupusantikoagulant).
 - Varem esinenud koldeliste neuroloogiliste sümptomitega migreen.
 - Kõrge risk arteriaalse trombemboolia tekkeks mitme riskifaktori esinemise tõttu (vt lõik 4.4) või kui esineb üks tõsine riskifaktor näiteks:
 - vaskulaarsete sümptomitega suhkurtõbi;
 - raske hüpertensioon;
 - raske düslipoproteineemia.
- Raske maksahaigus käesolevalt või anamneesis, kuni maksafunktsiooni näitajad ei ole normaliseerunud.
- Raske neerufunktsiooni kahjustus või äge neerupuudulikkus.
- Maksakasvaja (hea- või pahaloomuline) käesolevalt või anamneesis.
- Hormoonsõltuv pahaloomuline kasvaja või selle kahtlus (nt suguorganite või rinnanäärmevähk).
- Ebaselge etioloogiaga vaginaalne verejooks.
- Ülitundlikkus toimeainete või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainetes suhtes.

YAZ on vastunäidustatud kasutamiseks koos ombitasviiri/paritapreviiri/ritonaviiri ja dasabuviiri sisaldavate ravimitega (vt lõigud 4.4 ja 4.5).

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Hoiatused

Mis tahes allpool nimetatud seisundi või riskifaktori esinemisel tuleb YAZ'i sobivust arutada koos naisega.

Naisele tuleb öelda, et nimetatud seisundite või riskifaktorite ägenemisel või esmakordsel ilmnemisel tuleb pöörduda oma arsti poole, et teha kindlaks, kas YAZ'i kasutamine tuleb katkestada.

Teadaoleva või kahtlustatava VTE või ATE korral tuleb KHK-de kasutamine lõpetada. Antikoagulant-ravi (kumariinid) teratogeense toime tõttu tuleb antikoagulant-ravi alustamisel kasutada mõnda teist usaldusväärset rasestumisvastast meetodit.

- **Vereringe häired**

Venoosse trombemboolia (VTE) risk

Mis tahes kombineeritud hormonaalse kontratseptiivi (KHK) kasutamine suurendab venoosse trombemboolia (VTE) tekkeriski võrreldes mittekasutamisega. **Levonorgestreeli, norgestimaati või noretisterooni sisaldavad ravimid on madalaima VTE tekkeriskiga. Teistel ravimitel, nt YAZ, võib VTE risk olla kuni kaks korda suurem. Otsus mis tahes ravimi kasutamise kohta, mis ei ole madalaima VTE tekkeriskiga, tuleb teha alles pärast naisega nõu pidamist, veendumaks, et ta mõistab YAZ'i kasutamisega seotud VTE tekkeriski; seda, kuidas tema olemasolevad riskifaktorid seda riski mõjutavad ja et tema VTE tekkerisk on kõige kõrgem esimesel kasutamisaastal. On olemas ka mõned tõendid selle kohta, et VTE risk suureneb ka KHK-de uuesti võtma hakkamisel pärast 4-nädalast või pikemat pausi.**

Naistel, kes ei kasuta KHK-d ja ei ole rasedad, tekib VTE ühe aasta jooksul ligikaudu kahel naisel 10 000-st. Sõltuvalt olemasolevatest riskifaktoritest (vt allpool), võib see risk olla individuaalselt ka palju kõrgem.

Hinnanguliselt¹ tekib VTE ühe aasta jooksul 9...12 naisel 10 000-st, kes kasutavad drospirenooni sisaldavaid KHK-sid; levonorgestreeli sisaldavate KHK-de kasutajate seas on vastav näitaja ligikaudu kuus juhtu².

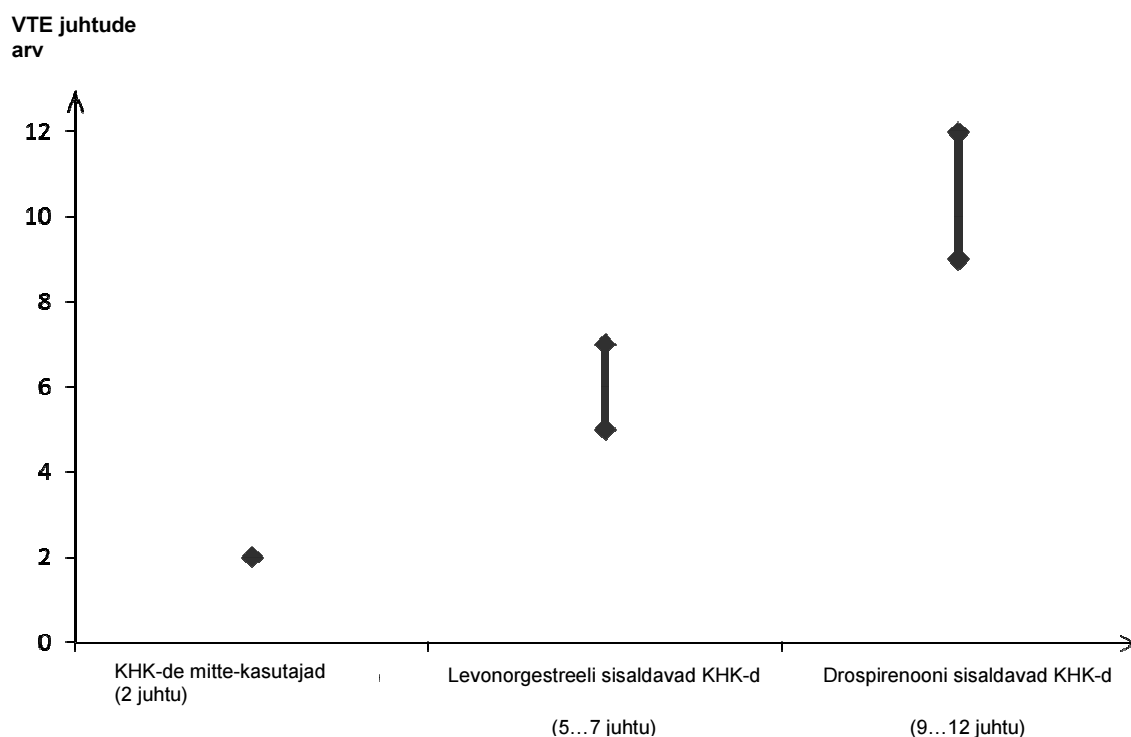
VTE juhtude arv aastas on mõlemal juhul väiksem, kui VTE eeldatav esinemissagedus raseduse ajal või sünnitusjärgsel perioodil.

VTE võib 1...2% juhtudest lõppeda surmaga.

¹ Need juhud määratleti epidemioloogilise uuringu kõikide andmete alusel, kasutades erinevate ravimite suhtelisi riske võrrelduna levonorgestreeli sisaldavate KHK-dega.

² Levonorgestreeli sisaldavate KHK-de kasutajate suhteline risk 10 000 naiseaasta kohta on vahemikus 5...7 võrrelduna näitajaga ligikaudu 2,3...3,6 mittekasutajatel.

VTE juhtude arv 10 000 naise kohta ühes aastas



Väga harva on KHK-de kasutajatel teatatud tromboosi esinemisest teistes veresoontes, nt maksa, mesenteeriumi, neeru või silma võrkkesta veenides ja arterites.

VTE riskifaktorid

KHK kasutajatel võib venoosse trombemboolia tüsistuste risk märkimisväärselt suurenda naistel, kellel esinevad täiendavad riskifaktorid, eriti, kui neid on mitu (vt tabel).

YAZ on vastunäidustatud, kui naisel on mitu riskifaktorit, mille tõttu on risk venoosse tromboosi tekkeks kõrge (vt lõik 4.3). Kui naisel on riskifaktoreid rohkem kui üks, võib riski suurenemine olla suurem kui üksikute riskifaktorite summa. Sellisel juhul tuleb arvestada naise VTE koguriskiga. Kui ravimi kasu/riski suhet peetakse negatiivseks, ei tohi KHK-d määrata (vt lõik 4.3).

Tabel. VTE riskifaktorid

Riskifaktor	Märkus
Rasvumine (kehamassiindeks üle 30 kg/m ²)	KMI tõusuga suureneb risk märkimisväärselt. Eriti oluline on seda arvestada juhul, kui esineb ka teisi riskifaktoreid.
Pikaajaline liikumatus, suurem kirurgiline protseduur, mis tahes jalgade või vaagnapiirkonna operatsioon, neurokirurgia või ulatuslik trauma Märkus: ajutine liikumatus, sh lennureis kestusega üle 4 tunni, võib samuti olla VTE riskifaktoriks, eriti naistel, kellel esineb ka teisi riskifaktoreid	Nendel juhtudel on soovitatav pilli kasutamine katkestada (plaanilise kirurgilise protseduuri korral vähemalt neli nädalat varem) ja mitte taasalustada enne, kui täielikust liikumisvõime taastumisest on möödunud kaks nädalat. Soovimatu raseduse vältimiseks tuleb kasutada muud rasestumisvastast vahendit. Kui YAZ'i kasutamist ei ole eelnevalt katkestatud, tuleb kaaluda tromboosivastast ravi.
Esinemine perekonnas (venoosne trombemboolia õdedel/vendadel või vanematel, eriti just suhteliselt noores	Päriliku eelsoodumuse kahtlusel tuleb enne mis tahes KHK määramise otsust saata naine eriarsti konsultatsioonile.

eas, nt enne 50. eluaastat)	
Teised VTE-ga seotud haigusseisundid	Vähkkasvaja, süsteemne erütematoosluupus, hemolüütilis-ureemiline sündroom, krooniline põletikuline soolehaigus (Crohni tõbi või haavandiline koliit) ja sirprakuline aneemia.
Vanuse tõus	Eriti üle 35 aasta.

Puudub üksmeel varikoossete veenide ja pindmise tromboflebiidi võimaliku rolli kohta venoosse tromboosi tekkimisel või progresseerumisel.

Arvestada tuleb trombemboolia tekkeriski suurenemist raseduse ajal ja eriti 6 nädala vältel pärast sünnitust (teavet raseduse ja imetamise kohta vt lõigust 4.6).

VTE sümptomid (süvaveenitromboos ja kopsuemboolia)

Sümptomite ilmnemisel tuleb soovitada naistele kohest arsti poole pöördumist ning tervishoiutöötajate teavitamist sellest, et ta kasutab KHK-d.

Süvaveenitromboosi sümptomid võivad olla:

- ühepoolne jala ja/või jalalaba paistetus või paistetus piki jalaveeni;
- valu või tundlikkus jalgas, mis võib tunda anda ainult seistes või kõndides;
- haige jala kõrgem temperatuur, jalanaha punetus või värvimuutus.

Kopsuemboolia sümptomid võivad olla:

- äkki tekkinud ebaselge põhjusega õhupuudus või kiire hingamine;
- äkki tekkinud köha, millega võib kaasneda veriköha;
- terav valu rindkeres;
- tugev peapööritus või pearinglus;
- kiire või ebakorrapärane südamerütm.

Mõned nendest sümptomitest (nt õhupuudus, köha) on mittespetsiifilised ja neid võidakse ekslikult tõlgendada tavalisemate või vähemtõsiste haigustena (nt hingamisteede nakkused).

Veresoone sulgusele viitavad teised nähud võivad olla jäseme äkiline valu, paistetus ja kergelt sinine värvus.

Kui veresoone sulgus tekib silmas, võivad sümptomid varieeruda valutust hägustunud nägemisest kuni nägemiskaotuseni. Mõnikord võib nägemiskaotus tekkida peaaegu kohe.

Arteriaalse trombemboolia (ATE) risk

Epidemioloogilised uuringud on seostanud KHK-de kasutamist arteriaalse trombemboolia (müokardiinfarkt) või tserebrovaskulaarse haiguse (nt mööduv isheemiline atakk, insult) suurema tekkeriskiga. Arteriaalne trombemboolia võib lõppeda surmaga.

ATE riskifaktorid

Riskifaktoritega KHK-de kasutajatel suureneb arteriaalse trombemboolia tüsistuste või tserebrovaskulaarse haiguse risk veelgi (vt tabel). YAZ on vastunäidustatud, kui naisel on üks tõsine või mitu ATE riskifaktorit, mille tõttu on tal kõrge risk arteriaalse tromboosi tekkeks (vt lõik 4.3). Kui naisel on riskifaktoreid rohkem kui üks, võib riski suurenemine olla suurem, kui üksikute riskifaktorite summa. Sellisel juhul tuleb arvestada ATE koguriski naisele. Kui ravimi kasu/riski suhet peetakse negatiivseks, ei tohi KHK-d määrata (vt lõik 4.3).

Tabel. ATE riskifaktorid

Riskifaktor	Märkus
Vanuse tõus	Eriti üle 35 aasta.
Suitsetamine	Naistel tuleb soovitada mitte suitsetada, kui nad soovivad kasutada KHK-d. Üle 35-aastastel naistel, kes jätkavad suitsetamist, tuleb tungivalt soovitada kasutada mõnda teist

	rasestumisvastast meetodit.
Hüpertensioon	
Rasvumine (kehamassiindeks üle 30 kg/m ²)	KMI tõusuga suureneb risk märkimisväärselt. Eriti oluline naistel, kellel esineb ka teisi riskifaktoreid.
Esinemine perekonnas (arteriaalne tromboemboolia õdedel/vendadel või vanematel, eriti just suhteliselt noores eas, nt enne 50. eluaastat)	Päriliku eelsoodumuse kahtluse korral tuleb enne mis tahes KHK määramise otsust saata naine eriarsti konsultatsioonile.
Migreen	Migreeni esinemissageduse või raskusastme suurenemine (mis võib olla tserebrovaskulaarse häire varajaseks sümptomiks) KHK kasutamise ajal võib olla ravimi kasutamise kohese katkestamise põhjuseks.
Teised vaskulaarsete häiretega seotud haigusseisundid	Suhkurtõbi, hüperhomotsüsteineemia, südameklapi kahjustus ja kodade virvendus, düslipoproteineemia ja süsteemne erütematoosluupus.

ATE sümptomid

Sümptomite ilmnemisel tuleb naistele soovitada kohest arsti poole pöördumist ning tervishoiutöötajate teavitamist sellest, et ta kasutab KHK-d.

Tserebrovaskulaarse haiguse sümptomid võivad olla:

- äkki tekkinud tuimus või nõrkus näos, käsivarres või jalas, eriti ühel kehapoolel;
- äkki tekkinud kõndimisraskus, pearinglus, tasakaalu- või koordineerimisvõimehäired;
- äkki tekkinud segasusseisund, rääkimis- või mõistmisraskus;
- äkki tekkinud nägemishäire ühes või mõlemas silmas;
- äkki tekkinud, tugev või pikaajaline teadmata põhjusega peavalu;
- teadvusekaotus või minestamine krampidega või ilma.

Ajutised sümptomid viitavad mööduvale isheemilisele atakile (TIA, *transient ischaemic attack*).

Müokardiinfarkti sümptomid võivad olla:

- valu, ebamugavustunne, survetunne, raskustunne, pigistus- või täistunne rinnakeres, käsivarres või rinnaku all;
- ebamugavustunne, mis kiirgub selga, lõuga, kõripiirkonda, käsivarde, kõhtu;
- täistunne, seedejäätmed või lämbumistunne;
- higistamine, iiveldus, oksendamine või pearinglus;
- äärmine nõrkus, ärevus või õhupuudus;
- kiire või ebakorrapärane südamerütm.

• Kasvajad

Mõnedes epidemioloogilistes uuringutes on leitud KSK-de pikaajalistel (> 5 aastat) kasutajatel emakakaelavähi riski tõusu, kuid puudub ühtne seisukoht, kui suures osas on need leiud seostatavad seksuaalkäitumise ja muude teguritega, nt inimese papilloomiviirusega (HPV).

54 epidemioloogilise uuringu metaanalüüs näitas, et KSK-de kasutajate seas on rinnanäärmevähi diagnoosimise suhteline risk vähesel määral tõusnud (RR=1,24). Suurenenud risk väheneb järk-järgult 10 aasta jooksul pärast KSK-de kasutamise lõpetamist. Kuna rinnanäärmevähi on alla 40-aastastel naistel harva, on rinnanäärmevähi diagnooside suurem arv KSK-de praegustel ja hiljuti lõpetanud kasutajatel väike, kui võrrelda rinnanäärmevähi üldise riskiga. Need uuringud ei tõesta põhjuslikku seost. Suurenenud riski põhjuseks võib olla suukaudsete kontratseptiivide kasutajatel rinnanäärmevähi varasema diagnoosimise, suukaudsete kontratseptiivide bioloogilised toimed või mõlema koosmõju. KSK-sid kunagi kasutanutel diagnoositud rinnanäärmevähid reeglina on kliiniliselt vähem arenenud kui nendel, kes ei ole mitte kunagi KSK-sid kasutanud.

Harvadel juhtudel on KSK-de kasutajatel teatatud healoomulistest ja veel harvem pahaloomulistest maksakasvajatest. Üksikjuhtudel on need kasvajad viinud eluohtliku intraabdominaalse verejooksu tekkeni. Tugeva ülakõhuvalu, maksa suurenemise või intraabdominaalse verejooksu sümptomite tekke

korral tuleb KSK-sid võtvatel naistel diferentsiaaldiagnostikas arvestada ka maksakasvaja võimalusega.

Suuremate annustega KSK-de (50 mikrogrammi etüüülöstradioli) kasutamisel väheneb endomeetriumi- ja munasarjavähi risk. Kas sama kehtib ka väikeste annuste KSK-de kohta, vajab veel tõendamist.

- Muud seisundid

YAZ'is sisalduv progestiin on kaaliumi säästvate omadustega aldosterooni antagonist. Enamusel juhtudest ei ole oodata kaaliumi sisalduse tõusu seerumis. Kliinilises uuringus on siiski mõnedel kerge kuni keskmise raskusega neerukahjustusega ning samaaegselt kaaliumisäästvat ravi saavatel patsientidel täheldatud kaaliumisisalduse kerget, mitteolulist tõusu drospirenoon-ravi ajal. Seetõttu soovitatakse esimese ravitsükli ajal kontrollida kaaliumi sisaldust seerumis patsientidel, kellel on neerupuudulikkus ja kelle ravieelne kaaliumisisaldus seerumis on normi ülemisel piiril, seda eelkõige kaaliumi säästvate ravimite samaaegsel võtmisel. Vt ka lõik 4.5.

Hüpertriglüterideemiaga naistel või nendel, kellel see on perekonnaanamneesis, võib esineda KSK-de kasutamisel suurem risk pankreatiidi tekkeks.

Kuigi paljudel KSK-sid kasutavatel naistel on teatatud vererõhu väikesest tõusust, on kliiniliselt olulist vererõhu tõusu esinenud harva. Vaid nendel harvadel juhtudel on õigustatud KSK-de kasutamise kohene lõpetamine. Kui eelnevalt hüpertensiivsel patsiendil ei allu KSK-de kasutamise ajal pidevalt kõrgenenud vererõhu väärtused või märkimisväärne vererõhu tõus antihüpertensiivsele ravile, tuleb KSK-de kasutamine lõpetada. KSK-de kasutamist võib jätkata, kui antihüpertensiivse raviga õnnestub saavutada normaalsed vererõhu väärtused.

Järgmiste seisundite esinemisest või halvenemisest on teatatud nii raseduse kui KSK-de kasutamise ajal, kuid tõendid seose kohta KSK-de kasutamisega ei ole lõplikud: kolestaasiga seotud ikterus ja/või sügelemine, sapikivid, porfüüria, süsteemne erütematoosne luupus, hemolüütilis-ureemiline sündroom, *chorea Sydenham*, rasedusherpes, otoskleroosiga seotud kuulmislangus.

Päriliku angioödeemiga naistel võivad eksogeensete östrogenide kasutamisel tekkida või ägeneda angioödeemi nähud.

Ägedate või krooniliste maksafunktsiooni häirete korral võib osutada vajalikuks KSK-de kasutamise katkestamine seniks kuni maksafunktsiooni näitajad on normaliseerunud. KSK-de kasutamine tuleb lõpetada, kui kordub varasema raseduse või suguhormoonide kasutamise ajal esinenud kolestaatiline ikterus ja/või kolestaasiga seotud sügelus.

Kuigi KSK-d võivad mõjutada perifeerset insuliiniresistentsust ja glükoositolantsust, ei ole tõendeid, et väikeseannuselisi (sisaldavad < 0,05 mg etüüülöstradioli) KSK-sid kasutavatel diabeedihaigetel tuleks raviskeemi muuta. Diabeedihaigetel naisi tuleb siiski hoolikalt jälgida, seda eelkõige KSK-de kasutamise alguses.

KSK-de kasutamise ajal on kirjeldatud epilepsia, Crohni tõve ja haavandilise koliidi süvenemist.

Hormonaalsete rasestumisvastaste vahendite teadaolevad kõrvaltoimed on meeleolulangus ja depressioon (vt lõik 4.8). Depressioon võib olla raske ning see on suitsiidikäitumise ja suitsiidi teadaolev riskitegur. Meeleolumuutuste ja depressioonisümptomite tekkimisel, sealhulgas kohe pärast ravi alustamist, tuleb naistel soovitada pöörduda oma arsti poole.

Aeg-ajalt võivad tekkida kloasmid, seda eelkõige naistel, kellel on anamneesis raseduspigmendilaigud. Kui patsiendil on soodumus kloasmi tekkeks, tuleks KSK-de võtmise ajal vältida päikese- või ultraviolettkiirgust.

Iga heleroosa õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 46 mg ning iga valge õhukese polümeerikattega tablett 22 mg laktoosi. Harvaesineva päriliku galaktoositalumatusega,

laktaasipuudulikkusega või glükoos-galaktoosi malabsorptsiooniga patsiendid, kes on laktoosivabal dieedil, peavad arvestama ka selle laktoosikogusega.

ALAT-i taseme tõus

Kliinilistes uuringutes täheldati ombitasviiri/paritapreviiri/ritonaviiri ja dasabuviiri sisaldavate ravimitega (koos ribaviriiniga või ilma) C-hepatiidi viirusinfektsioonide ravi saavatel patsientidel enam kui 5-kordselt normi ülemist piiri (*upper limit of normal*, ULN) ületavat transaminaaside (ALAT) sisaldust märkimisväärselt sagedamini naistel, kes kasutasid etüüülöstradiooli sisaldavaid ravimeid, nagu kombineeritud hormonaalsed kontratseptiivid (KHK-d) (vt lõigud 4.3 ja 4.5).

Meditsiiniline läbivaatus/konsultatsioon

Enne YAZ'i ga alustamist või taasalustamist tuleb naiselt võtta täielik meditsiiniline anamnees (sh perekonna anamnees) ja välistada rasedus. Tuleb mõõta vererõhku ja teostada füüsiline läbivaatus lähtudes vastunäidustustest (vt lõik 4.3) ja hoiatustest (vt lõik 4.4). Oluline on juhtida naise tähelepanu venoosse ja arteriaalse tromboosiga seotud teabele, sh YAZ'i riskile võrreldes teiste KHK-dega, VTE ja ATE sümptomite, teadaolevatele riskifaktoritele ja sellele, mida teha tromboosikahtluse korral.

Naisele tuleb rõhutada ravimi pakendi infolehe tähelepaneliku lugemise vajadust ja seal antud soovitude järgimist. Uuringute sagedus ja olemus peavad põhinema kehtivatel ravijuhistel ning neid tuleb kohandada igale naisele eraldi.

Naistele tuleb selgitada, et hormonaalsed rasestumisvastased vahendid ei kaitse HIV-nakkuste (AIDS) ega teiste sugulisel teel levivate haiguste eest.

Efektiivsuse vähenemine

KSK-de efektiivsus võib väheneda, kui unustatakse toimeainega tablette võtta (vt lõik 4.2), kui toimeainet sisaldavate tablettide võtmise ajal esineb seedetrakti häireid (vt lõik 4.2) või samaaegselt võetavate ravimite toimel (vt lõik 4.5).

Menstruaaltsükli reguleeriva toime vähenemine

Kõikide KSK-de kasutamisel võivad tekkida ebaregulaarsed verejooksud (määrimine või tsüklilised veritsused), seda eelkõige kasutamise esimestel kuudel. Seetõttu on ebaregulaarsete verejooksude analüüsimine põhjendatud alles ligikaudu kolme tsükli möödudes.

Kui ebaregulaarsed vereeritused püsivad või tekivad pärast eelnevaid regulaarseid menstruaaltsükleid, tuleks kahtlustada mittehormonaalseid põhjuseid ja näidustatud on asjakohased diagnostilised meetmed raseduse ja pahaloomulise haiguse välistamiseks. Siia võib kuuluda küretaaž.

Mõnedel naistel ei pruugi platseebotablettide faasis menstruaaltsioonitaolist verejooksu tekkida. Kui KSK-sid on võetud vastavalt lõigus 4.2 kirjeldatule, pole rasedus tõenäoline. Kui enne esimest ärajäänud menstruaaltsioonilaadset veritsust ei ole KSK-sid võetud vastavalt nendele juhistele või kui menstruaaltsioonitaoline verejooks jääb ära kaks korda järjest, tuleb enne KSK-de kasutamise jätkamist välistada rasedus.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Märkus: võimalike koostoimete kindlakstegemiseks tuleb lugeda samaaegselt kasutatavate ravimite ravimi omaduste kokkuvõtteid.

- Teiste ravimite toime YAZ'ile

Koostoimed võivad tekkida ravimitega, mis indutseerivad mikrosomaalseid ensüüme, mille tulemusena võib kiireneeda suguhormoonide kliirens ja tekkida tsüklilised verejooksud ja/või rasestumisvastase toime langus.

Kuidas toimida

Ensüümide induktsioon on märgatav juba mõnepäevase ravi järel. Maksimaalne ensüümide induktsioon ilmneb tavaliselt mõne nädala jooksul. Pärast ravikuuri lõppu võib ensüümide induktsioon püsida kuni 4 nädalat.

Lühiajaline ravi

Naised, kes võtavad samaaegselt ensüüme indutseerivaid ravimeid, peavad lisaks KSK'le kasutama ajutiselt ka barjäärimeetodit või mõnda muud rasestumisvastast meetodit. Barjäärimeetodit tuleb kasutada ravimite koosmanustamise vältel ning 28 päeva pärast ravi lõpetamist. Kui ravimi võtmise aeg kestab ka pärast toimeainet sisaldavate tablettide lõppemist KSK pakendist, tuleb platseebotabletid ära visata ja alustada kohe uue KSK pakendiga.

Pikaajaline ravi

Kui naine saab pikaajalist ravi maksaensüüme indutseerivate toimeainetega, on soovitatav kasutada mõnda teist usaldusväärset, mittehormonaalset kontratseptsiooni meetodit.

Kirjanduses on kirjeldatud järgmisi koostoimeid.

KSK'de kliirensit suurendavad ained (ensüümide induktsiooni tagajärjel väheneb KSK'de efektiivsus), nt:

barbituraadid, bosentaan, karbamasepiin, fenütoin, primidoon, rifampitsiin ja HIV-ravimid ritonaviir, nevirapiin ning efavirens, võimalik, et ka felbamaat, griseofulviin, okskarbasepiin, topiramaat ning naistepuna (*Hypericum perforatum*) sisaldavad ravimid.

Ained, millel on erinevad toimed KSK'de kliirensile:

KSK'dega koosmanustamisel võivad mitmed HIV-proteaasi inhibiitorite ja mitte-nukleosiidsete pöördtranskriptaasi inhibiitorite kombinatsioonid (sh kombinatsioonid HCV-inhibiitoritega) suurendada või vähendada östrogeeni või progestiinide plasmakontsentratsioone. Nende muutuste kogumõju võib mõnel juhul olla kliiniliselt oluline.

Seetõttu tuleb võimalike koostoimete ja kaasuvate soovitude väljaselgitamiseks lugeda samaaegselt manustatavate HIV/HCV-ravimite ravimi omaduste kokkuvõtteid. Kahtluse korral tuleb proteaasi inhibiitoreid või mitte-nukleosiidseid pöördtranskriptaasi inhibiitoreid võtval naisel kasutada lisaks barjäärimeetodit.

KSK'de kliirensit vähendavad ained (ensüümide inhibiitorid):

Ensüümide inhibiitorite kasutamisel esinevate võimalike koostoimete kliiniline tähtsus on teadmata.

CYP3A4 tugevate inhibiitorite samaaegne manustamine võib suurendada östrogeeni või progestiini või nende mõlema plasmakontsentratsioone.

Drospirenooni (3 mg ööpäevas) ja etüüülöstradioli (0,02 mg ööpäevas) kombinatsiooniga läbi viidud mitmeannuselises uuringus suurendas samaaegne tugeva CYP3A4 inhibiitori ketokonasooli 10-päevane manustamine drospirenooni ja etüüülöstradioli plasmakontsentratsioone (AUC_{0-24h}) vastavalt 2,7 ja 1,4 korda.

Manustatuna koos 0,035 mg etüüülöstradioli sisaldava kombineeritud hormonaalse kontratseptiiviga, suurendas etorikoksiib (annuses 60...120 mg ööpäevas) etüüülöstradioli plasmakontsentratsiooni vastavalt 1,4...1,6 korda.

- YAZ'i mõju teiste ravimite toimele
KSK-d võivad mõjutada teatud teiste toimeainete metabolismi. Sellest tulenevalt võib nende toimeainete sisaldus plasmas ja kudedes kas suurened (nt tsüklosporiin) või väheneda (nt lamotrigiin).

Tuginedes *in vivo* koostoimete uuringutele vabatahtlike naispatsientidega, kes kasutasid markersubstraadina omeprasooli, simvastatiini või midasolaami, ei ole tõenäoline, et drospirenoon

(annuses 3 mg) mõjutaks kliiniliselt olulisel määral teiste tsütokroom P450 vahendusel metaboliseeruvate toimeainete metabolismi.

Kliinilised andmed viitavad, et etüüülöstradiool inhibeerib CYP1A2 substraatide kliirensit, põhjustades nende plasmatasemetes nõrka (nt teofülliin) või mõõdukat (nt tisanidiin) tõusu.

- Farmakodünaamilised koostoimed

Samaaegne kasutamine koos ombitasviiri/paritapreviiri/ritonaviiri ja dasabuviiri sisaldavate ravimitega (koos ribaviriiniga või ilma) võib suurendada ALAT-i taseme tõusu riski (vt lõigud 4.3 ja 4.4).

Seetõttu peavad YAZ'i kasutajad enne sellise kombinatsiooniga ravi alustamist minema üle mõnele teisele rasestumisvastasele meetodile (nt ainult progestageeni sisaldav kontratseptiiv või mittehormonaalne meetod). YAZ'i võtmist võib taas alustada, kui sellise ravimkombinatsiooni kasutamisest on möödunud kaks nädalat.

Neerupuudulikkuseta patsientidel ei ilmnenud drospirenooni ja AKE inhibiitorite või MSPVA-de samaaegsel kasutamisel olulist toimet seerumi kaaliumitasemele. Siiski ei ole uuritud YAZ'i kasutamist koos aldosterooni antagonistide või kaaliumisäästvate diureetikumidega. Neil juhtudel tuleb ravi esimeses tsüklis määrata kaaliumi sisaldust seerumis. Vt ka lõik 4.4.

- Muud koostoimed

Laboratoorsed analüüsid

Kontratseptiivsete steroidide kasutamine võib mõjutada teatud laboratoorsete analüüside tulemusi, sh maksa-, kilpnäärme-, neerupealise- ja neerufunktsiooni biokeemilisi parameetreid; (transport)valkude plasmasisaldust, nagu näiteks kortikosteroidide siduva globuliini ja lipiidide/lipoproteiinide fraktsioone; süsivesikute ainevahetuse parameetreid ja koagulatsiooni ning fibrinolüüsi parameetreid. Muutused jäävad reeglina normi piiridesse. Nõrga mineralokortikoidide vastase toime tõttu suurendab drospirenoon reniini aktiivsust ja aldosterooni taset plasmas.

4.6 Fertilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

YAZ ei ole näidustatud raseduse ajal.

Kui naine rasestub YAZ'i kasutamise ajal, tuleb YAZ'i kasutamine kohe lõpetada. Ulatuslikud epidemioloogilised uuringud ei ole näidanud suurenenud riski sünnidefektide tekkeks, kui ema on enne rasedust KSK-sid kasutanud ega teratogeenset toimet juhul, kui KSK-sid võeti tahtmatult raseduse ajal.

Loomkatsed on näidanud soovimatuid toimeid tiinuse ja laktatsiooni ajal (vt lõik 5.3). Neile tuginedes ei saa välistada toimeainete hormonaalsest mõjust tingitud soovimatute toimete teket. KSK-de raseduseaegsest kasutamisest saadud üldise kliinilise kogemuse järgi ei ole siiski tõestatud, et neil oleks kahjulikku toimet inimesele.

YAZ'i raseduseaegse kasutamise kogemused on liialt piiratud, et võimaldada lõplikku järeldust YAZ'i negatiivsete toimete kohta rasedusele ning loote või vastsündinu tervisele. Asjakohased epidemioloogilised andmed seni puuduvad.

Sünnitusjärgsel perioodil tuleb arvesse võtta suurenenud VTE riski, kui taas alustatakse YAZ'i kasutamist (vt lõigud 4.2 ja 4.4).

Imetamine

KSK-d võivad avaldada mõju imetamisele, vähendades rinnapiima kogust ja muutes selle koostist. Seetõttu ei ole KSK-de kasutamine üldjuhul soovitatav enne, kui laps on täielikult rinnapiimast võõrutatud. Kontratseptiivsed steroidid ja/või nende metaboliidid võivad KSK-de kasutamise ajal väikeses koguses imenduda rinnapiima. Need kogused võivad avaldada toimet lapsele.

Fertiilsus

YAZ on näidustatud raseduse vältimiseks. Teavet fertiilsuse taastumise kohta vt lõik 5.1.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Autojuhtimist ja masinate käsitsemist mõjutavate toimete kohta ei ole uuringuid teostatud. KSK-de kasutajatel ei ole täheldatud toimet autojuhtimise ja masinate käsitsemise võimele.

4.8 Kõrvaltoimed

KSK' de tõsised kõrvaltoimed on toodud ka lõigus 4.4.

YAZ'i kasutamise ajal on kirjeldatud järgmisi kõrvaltoimeid.

Alltoodud tabelis on kõrvaltoimed jaotatud MedDRA organsüsteemi klasside kaupa (MedDRA SOC). Esinemissagedused põhinevad kliiniliste uuringute andmetel. Reaktsiooni, selle sünonüümide ja seotud seisundite kirjeldamisel on kasutatud sobivaimaid MedDRA termineid.

Ravimi kõrvaltoimed, mida on seostatud YAZ'i kasutamisega kui suukaudse rasestumisvastase ravina või mõõduka *acne vulgarise* ravis, on jaotatud MedDRA organsüsteemide klasside kaupa ning MedDRA terminite alusel.

Organsüsteemi klass (MedDRA versioon 9.1)	Sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$)	Aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$)	Harv ($\geq 1/10000$ kuni $< 1/1000$)	Teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel)
Infektsioonid ja infestatsioonid			Kandidiaas	
Vere ja lümfisüsteemi häired			Aneemia Trombotsüteemia	
Immuunsüsteemi häired			Allergiline reaktsioon	Ülitundlikkus
Endokriinsüsteemi häired			Endokriinsed häired	
Ainevahetus- ja toitumishäired			Söögiisu tõus Anoreksia Hüperkaleemia Hüponatreemia	
Psühhiaatrilised häired	Emotsionaalne labiilsus	Depressioon Närvilisus Somnolentsus	Anorgasmia Unetus	
Närvisüsteemi häired	Peavalu	Pearinglus Paresteesia	Vertiigo Treemor	
Silma kahjustused			Konjunktiviit Silmade kuivus Silmade häired	
Südame häired			Tahhükardia	
Vaskulaarsed häired		Migreen Veenilaiendid Hüpertensioon	Flebiit Vaskulaarsed häired Ninaverejooks Sünkoop Venoosne trombemboolia (VTE) Arteriaalne trombemboolia (ATE)	

Organsüsteemi klass (MedDRA versioon 9.1)	Sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$)	Aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$)	Harv ($\geq 1/10000$ kuni $< 1/1000$)	Teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel)
Seedetrakti häired	Iiveldus	Kõhuvalu Oksendamine Düspepsia Kõhupuhitus Gastriit Kõhulahtisus	Kõhu suurenemine Seedetrakti häired Täistunne seedetraktis Hiaatuse song Suuõõne kandidiaas Kõhukinnisus Suukuivus	
Maksa ja sapiteede häired			Biliaarne valu Koletsüstiit	
Naha ja nahaaluskoe kahjustused		Akne Sügelus Lööve	Kloasmid Ekseem Alopeetsia <i>Dermatitis acneiform</i> Nahakuivus Nodosne erüteem Hüpertrihhoos Naha kahjustus Nahastriiad Kontaktdermatiit Fotosensitiivne dermatiit Nahapaapulid	Mitmekujuline erüteem
Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused		Seljavalu Jäseme valu Lihaskrambid		
Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired	Rinnavalu Metrorraagia* Amenorröa	Vaginaalne kandidiaas Vaagnaalu Rindade suurenemine Fibrotsüstilised muutused rinnanäärmetes Verejooks emakast/tupest* Voolus suguteedest Kuumahood Vaginiit Menstruatsioonihäired Düsmenorröa Hüpomenorröa Menorraagia Tupekuivus PAP-testi patoloogikahtlane tulemus Libiido langus	Düspareunia Vulvovaginiit Seksuaalvahekorrajärgne verejooks Tsükliiviline verejooks Rinnanäärme tsüstid Rinnanäärme hüperplaasia Rinnanäärme kasvaja Emakakaela polüüp Endomeetriumi atroofia Munasarjatsüst Emaka suurenemine	
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid		Asteenia Suurenenud higistamine Tursed (generaliseerunud tursed, perifeersed tursed, näoturse)	Haiglane olek	
Uuringud		Kehakaalu tõus	Kehakaalu langus	

* ebaregulaarsed veritsused taanduvad tavaliselt ravi käigus

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

KHK-sid kasutavatel naistel on täheldatud suuremat riski arteriaalsete ja venoosete trombootiliste ja trombembooliliste seisundite, sh müokardiinfarkti, insuldi, mööduva isheemilise ataki, venoosse tromboosi ja kopsuemboolia tekkeks. Neid seisundeid on põhjalikumalt kirjeldatud lõigus 4.4.

KSK-sid võtvatel naistel on kirjeldatud järgmisi tõsiseid kõrvaltoimeid, mida on lähemalt käsitletud lõigus 4.4:

- venoossed trombembooliad;
- arteriaalsed trombembooliad;
- hüpertensioon;
- maksakasvajad;
- haigusseisundite teke või süvenemine, mille seost KSK-de kasutamisega ei ole lõplikult kinnitatud: Crohni tõbi, haavandiline koliit, epilepsia, emakamüoomid, porfüüria, süsteemne erütematoosne luupus, *herpes gestationis*, *chorea Sydenham*, hemolüütilis-ureemiline sündroom, kolestaatiline ikterus;
- kloasmid;
- ägedate või krooniliste maksafunktsiooni häirete korral võib osutuda vajalikuks KSK-de kasutamise lõpetamine seniks kuni maksafunktsiooni näitajad on normaliseerunud;
- päriliku angioödeemiga naistel võivad eksogeensete östrogeenide kasutamisel tekkida või ägeneda angioödeemi nähud.

Rinnanäärmevähi diagnoosimise sagedus on KSK-de kasutajate seas vähesel määral tõusnud. Kuna rinnanäärmevähi esineb alla 40-aastaste naiste seas harva, on sageduse arvuline tõus väike, kui arvestada rinnanäärmevähi üldist riski. Seos KSK-de kasutamisega on ebaselge. Täpsem teave on toodud lõikudes 4.3 ja 4.4.

Koostoimed

Suukaudsete kontratseptiivide ja teiste ravimite (ensüümide indutseerijad) koostoimete tulemusel võib tekkida tsüklivälisest verejooksu ja/või rasestumisvastase toime langust (vt lõik 4.5).

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada www.ravimiamet.ee kaudu.

4.9 Üleannustamine

YAZ'i üleannustamise kogemused puuduvad. Kombineeritud suukaudsete kontratseptiivide kasutamisel saadud üldiste kogemuste alusel võivad toimeaineid sisaldavate tablettide üleannustamisel tekkida järgmised sümptomid: iiveldus, oksendamine ja menstruatsioonilaadne verejooks. Menstruatsioonilaadset verejooksu võib esineda ka tütarlastel enne menarhet, kui nad on kogemata seda ravimit võtnud. Antidoodid puuduvad ja edasine ravi peab olema sümptomaatiline.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: gestageenide ja östrogeenide fikseeritud kombinatsioonid, ATC kood: G03AA12

Vahendi efektiivsuse Pearl'i indeks: 0,41 (ülemine kahepoolne 95% usalduspiir: 0,85).

Üldine Pearl'i indeks (meetodi "viga" + patsiendi „viga”): 0,80 (ülemine kahepoolne 95% usalduspiir: 1,30).

YAZ'i rasestumisvastane toime põhineb erinevate tegurite koostoimel. Neist olulisimad on ovulatsiooni pärssimine ja endomeetriumi muutused.

Kolme tsükli jooksul teostatud ovulatsioonipärssimise uuringus, milles võrreldi 3 mg drospirenooni/0,02 mg etüüülöstradiooli kasutamist 24-päevase ja 21-päevase annustamisskeemina, täheldati folliikulite arenemise tugevamat pärssimist 24-päevase annustamisskeemi korral. Kui kolmanda ravitsükli ajal tehti annustamisskeemidesse tahtlikud vead, ilmnes 21-päevase annustamisskeemiga naistel rohkem munasarjade aktiivsust, sh läbimurde ovulatsioone, kui 24-päevase annustamisskeemiga naistel. 91,8% naistest, kes võtsid tablette 24-päevase annustamisskeemiga, taastus munasarjade aktiivsus ravieelsele tasemele ravijärgse tsükli käigus.

YAZ on kombineeritud suukaudne kontratseptiiv, mis sisaldab etüüülöstradiooli ja drospirenooni (gestageen). Raviannustes on drospirenoonil ka antiandrogeensed ja nõrgad mineralokortikoidide vastased omadused. Östrogeenne, glükokortikoidne ja glükokortikoidide vastane toime puudub. Seetõttu on drospirenooni farmakoloogiline profiil lähedane organismis leiduvale progesteroonile.

Kliinilistest uuringutest on saadud viiteid, et YAZ'i kerged antimineralokortikoidsed omadused avalduvad kerge antimineralokortikoidse toimena.

Näitamaks YAZ'i tõhusust ja ohutust keskmise raskusega *acne vulgaris* 'ega naistel, viidi läbi kaks mitmekeskuselise topeltplimmedat randomiseeritud platseebokontrollitud uuringut.

Pärast kuus kuud kestnud ravi vähendas YAZ võrreldes platseeboga statistiliselt oluliselt rohkem põletikulisi lesioone 15,6% (49,3% versus 33,7%), mittepõletikulisi lesioone 18,5% (40,6% versus 22,1%) ja lesioonide koguarvu 16,5% (44,6% versus 28,1%). Lisaks oli 11,8% (18,6% versus 6,8%) suurem ka isikute osakaal, kellel oli *Investigator's Static Global Assessment* (ISGA) skaala alusel „nahk puhas” või „nahk praktiliselt puhas”.

5.2 Farmakokineetilised omadused

- Drospirenoon

Imendumine

Suukaudselt manustatud drospirenoon imendub kiiresti ja peaaegu täielikult. Toimeaine maksimaalne sisaldus seerumis (ligikaudu 38 nanogrammi/ml) saavutatakse pärast ühekordset manustamist ligikaudu 1...2 h möödudes. Bioaadavus on vahemikus 76...85%. Samaaegne manustamine koos toiduga ei mõjuta drospirenooni bioaadavust.

Jaotumine

Pärast suukaudset manustamist hakkab drospirenooni sisaldus seerumis langema, lõplik poolväärtusaeg on 31 tundi. Drospirenoon on seotud seerumi albumiiniga, ta ei seonu suguhormooni siduva globuliini (SHBG, *sex hormone binding globulin*) ega kortikoide siduva globuliiniga (CBG, *corticoid binding globulin*). Vaid 3...5% toimeaine üldisest seerumikontsentratsioonist on veres vaba steroidina. Etüüülöstradioolist tingitud SHBG suurenemine ei mõjuta drospirenooni valkudega seondumist. Drospirenooni keskmine jaotusruumala on $3,7 \pm 1,2$ l/kg.

Biotransformatsioon

Suu kaudu manustatud drospirenoon läbib ulatusliku metabolisatsiooni. Peamised metaboliidid plasmas on drospirenooni happevorm, mis tekib laktooniringi avanemisel ning 4,5-dihüdro-drospirenoon-3-sulfaat, mis tekib redutseerimise ja sellele järgneva sulfaatimise tulemusel. Drospirenoon läbib ka CYP3A4 poolt katalüüsitava oksüdatiivse metabolismi.

In vitro on drospirenoon võimeline nõrgalt või mõõdukalt inhibeerima tsütokroom P450 ensüüme CYP1A1, CYP2C9, CYP2C19 ja CYP3A4.

Eritumine

Drospirenooni metaboolse kliirensi kiirus seerumis on $1,5 \pm 0,2$ ml/min/kg. Drospirenoon eritub muutumatul kujul ainult jääkidenä. Drospirenooni metaboliidid eritatakse väljaheite ja uriiniga vahetult ligikaudu 1,2...1,4. Metaboliitide väljutamise poolväärtusaeg uriini ja väljaheidetega on ligikaudu 40 tundi.

Tasakaalukontsentratsioon

Ravitsükli ajal on drospirenooni maksimaalsed püsikontsentratsioonid seerumis ligikaudu 70 nanogrammi/ml, mis saavutatakse ligikaudu 8-päevase raviga. Drospirenooni sisaldus seerumis kuhjus ligikaudu 3 korda terminaalse poolväärtusaja ja annustamisintervallide suhtena.

Patsientide erirühmad

Neerukahjustuse mõju

Drospirenooni seerumi püsikontsentratsioon oli kerge neerukahjustusega (kreatiniini kliirens CL_{cr}, 50...80 ml/min) naistel võrreldav normaalse neerufunktsiooniga naistega. Drospirenooni sisaldus seerumis oli keskmise neerukahjustusega (CL_{cr}, 30...50 ml/min) naistel keskmiselt 37% suurem kui normaalse neerufunktsiooniga naistel. Drospirenooniravi talusid hästi ka kerge kuni keskmise neerukahjustusega naised. Drospirenoonravi ei mõjutanud kaaliumi seerumikontsentratsioone kliiniliselt olulisel määral.

Maksakahjustuse mõju

Üksikannuse uuringus vähenes suukaudne kliirens (CL/F) keskmise maksakahjustusega vabatahtlikel ligikaudu 50%, kui võrrelda normaalse maksafunktsiooniga isikute näitajatega. Täheldatud drospirenooni kliirensi langus keskmise maksakahjustusega vabatahtlikel ei põhjutanud üheski osas olulisi erinevusi kaaliumi seerumikontsentratsioonides. Isegi suhkurtõve olemasolu ja kaasuv spironolaktoon-ravi (kaks tegurit, mis soodustavad hüperkaleemia teket) ei põhjutanud kaaliumi seerumisisalduse tõusu üle normi ülemise piiri. Seega saab järeldada, et drospirenoon on kerge kuni keskmise maksakahjustusega (Child-Pugh B) patsientidele hästi talutav.

Etnilised rühmad

Jaapanlannadel ja kaukaaslannadel ei täheldatud drospirenooni ega etinüülöstradiooli farmakokineetikas kliiniliselt olulisi erinevusi.

- Etinüülöstradiool

Imendumine

Suu kaudu manustatud etinüülöstradiool imendub kiiresti ja täielikult. Maksimaalsed seerumikontsentratsioonid (ligikaudu 33 pikogrammi/ml) saavutatakse 1...2 tunni möödudes ühekordse annuse suukaudsest manustamisest. Presüsteemse konjugatsiooni ja esmasainevahetuse läbimisel on absoluutune biosaadavus ligikaudu 60%. Koos toiduga manustamisel vähenes etinüülöstradiooli biosaadavus ligikaudu 25%-l uuritud patsientidest, teiste seas muutust ei täheldatud.

Jaotumine

Seerumi etinüülöstradiooli tase langeb kahefaasiliselt, terminaalset dispositsioonifaasi iseloomustab ligikaudu 24-tunnine poolväärtusaeg. Etinüülöstradiool seondub suures ulatuses, kuid mittespetsiifiliselt seerumi albumiiniga (ligikaudu 98,5%) ja indutseerib SHBG ja kortikoide siduva globuliini (CBG) kontsentratsiooni tõusu seerumis. Jaotusruumala on ligikaudu 5 l/kg.

Biotransformatsioon

Soolestikus ja maksas toimub ulatuslik etinüülöstradiooli esmane metabolism. Etinüülöstradiool metaboliseeritakse peamiselt aromaatses hüdrosüülimise teel, kuid moodustub ka erinevaid hüdrosüülitid ja metüülitid metaboliite, mis esinevad nii vabade metaboliitidena kui ka glükuroniidide ning sulfaatide konjugaatidena. Etinüülöstradiooli metaboolne kliirens on ligikaudu 5 ml/min/kg.

In vitro on etinüülöstradiool CYP2C19, CYP1A1 ja CYP1A2 pöörduv inhibiitor; samuti on ta ka mehhanismipõhine CYP3A4/5, CYP2C8 ja CYP2J2 inhibiitor.

Eritumine

Etinüülöstradiool ei eritu olulisel määral muutumatul kujul. Etinüülöstradiooli metaboliidid erituvad uriini ja sapiga suhtes 4:6. Metaboliitide eritumise poolväärtusaeg on ligikaudu üks päev.

Tasakaalukontsentratsioon

Tasakaalukontsentratsioon saavutatakse ravitsükli teisel poolel ja etinüülöstradioli seerumi tasemed kuhjuvad ligikaudu 2,0 kuni 2,3 korda.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Loomkatsetes piirdusid drospirenooni ja etinüülöstradioli toimed tuntud farmakoloogiliste toimetega. Eelkõige loomade reproduktsoonitoksilisuse uuringutest selgusid embrüotoksilised ja lootetoksilised toimed, mida peetakse liigispetsiifiliseks. Kui annused olid suuremad kui YAZ'i kasutajatel, täheldati roti loodetel (kuid mitte ahvidel) mõju soolisele diferentseerumisele. Keskkonnariski hindamise uuringud on näidanud, et etinüülöstradiool ja drospirenoon võivad olla ohuks veekeskkonnale (vt lõik 6.6).

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

<u>Toimeainega õhukese polümeerikattega tabletid (heleroodsad)</u>	<u>Õhukese polümeerikattega platseebotabletid (valged)</u>
--	--

Tableti sisu:

Laktoosmonohüdraat
Maisitärklis
Magneesiumstearaat (E470b)

Laktoosmonohüdraat
Mikrokristalliline tselluloos
Magneesiumstearaat (E470b)

Tableti kate:

Hüpromelloos (E464)
Talk (E553b)
Titaandioksiid (E171)
Punane raudoksiid (E172)

Hüpromelloos (E464),
Talk (E553b),
Titaandioksiid (E171).

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

5 aastat.

6.4 Säilitamise eritingimused

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Läbipaistvad PVC/alumiinium-blistrid kartongist kalenderpakendis.

Pakendi suurused:

28 tabletti
3x28 tabletti
6x28 tabletti
13x28 tabletti

Iga blister sisaldab 24 heleroosat õhukese polümeerikattega toimeainet sisaldavat tabletti ja 4 valget õhukese polümeerikattega platseebotabletti.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks

See ravim võib olla ohuks keskkonnale (vt lõik 5.3). Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Bayer AG
Kaiser-Wilhelm-Allee 1
51373 Leverkusen
Saksamaa

8. MÜÜGILOA NUMBER

586208

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 20.06.2008
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 29.08.2012

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

oktoober 2020