

## SAŽETAK KARAKTERISTIKA LIJEKA

### 1. NAZIV GOTOVOG LIJEKA

YAZ 3 mg + 0,02 mg film tablete

### 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

24 svijetloružičaste film tablete:

Svaka film tableta sadrži 3 mg drospirenona i 0,020 mg etinilestradiola (u obliku etinilestradiol betadeks klatrata).

Pomoćna supstanca sa poznatim učinkom: 46 mg laktoze (48,18 mg kao laktoza monohidrat).

4 bijele placebo (neaktivne) film tablete:

Tableta ne sadrži aktivne supstance.

Pomoćna supstanca sa poznatim učinkom: 22 mg laktoze (23,21 mg kao laktoza monohidrat).

Za kompletan spisak pomoćnih supstanci, vidjeti poglavlje 6.1.

### 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Film tableta.

Aktivne tablete su svijetloružičaste, okrugle sa konveksnom površinom, označene sa slovima "DS" u pravilnom šesterokutu na jednoj strani.

Placebo tablete su bijele, okrugle sa konveksnom površinom, označene sa slovima "DP" u pravilnom šesterokutu na jednoj strani.

### 4. KLINIČKI PODACI

#### 4.1. Terapijske indikacije

Oralna kontracepcija.

Prilikom donošenja odluke o propisivanju lijeka YAZ treba uzeti u obzir trenutne faktore rizika svake žene pojedinačno, posebno one za vensku tromboemboliju (VTE) te koliki je rizik od venske tromboembolije (VTE) sa lijekom YAZ u poređenju sa drugim kombinovanim hormonalnim kontraceptivima (vidjeti poglavlja 4.3. i 4.4.).

#### 4.2. Doziranje i način primjene

*Način primjene:* oralna primjena.

#### *Doziranje*

#### Kako se uzima lijek YAZ

Tablete se moraju uzimati svaki dan u otprilike isto vrijeme, ukoliko je potrebno sa malo tečnosti, prema redosljedju prikazanom na blister pakovanju. Tablete se uzimaju kontinuirano. Uzima se jedna tableta

dnevno tokom 28 uzastopnih dana. Tablete iz svakog narednog pakovanja se počinju uzimati dan nakon što se uzela posljednja tableta iz prethodnog pakovanja. Prijelomno krvarenje obično počinje 2-3 dana nakon početka uzimanja placebo tableta (posljednji red) i možda se neće završiti prije početka uzimanja tableta iz narednog pakovanja.

### Kako početi sa uzimanjem lijeka YAZ

- Nema prethodne primjene hormonalnog kontraceptiva (u posljednjih mjesec dana)

Uzimanje tableta mora početi prvog dana ženinog prirodnog ciklusa (tj. prvog dana njenog menstrualnog krvarenja).

- Prelazak sa kombinovanog hormonalnog kontraceptiva (kombinovanog oralnog kontraceptiva (COC), vaginalnog prstena ili transdermalnog flastera)

Žena bi trebala početi sa uzimanjem lijeka YAZ po mogućnosti dan nakon uzimanja posljednje aktivne tablete (posljednje tablete koja sadrži aktivne supstance) njenog prethodnog kombinovanog oralnog kontraceptiva, ali najkasnije dan nakon uobičajenog perioda bez uzimanja tableta ili nakon perioda uzimanja placebo tableta njenog prethodnog kombinovanog oralnog kontraceptiva. U slučaju da je korišten vaginalni prsten ili transdermalni flaster, žena bi trebala početi sa uzimanjem lijeka YAZ po mogućnosti na dan uklanjanja, ali najkasnije u vrijeme kada bi bila slijedeća aplikacija.

- Prelazak sa metode koja sadrži samo progestogen (pilule koja sadrži samo progestogen, injekcije, implantata) ili sa intrauterinog sistema (IUS) koji otpušta progestogen

Žena može prijeći sa pilule koja sadrži samo progestogen na bilo koji dan (sa implantata ili intrauterinog sistema na dan uklanjanja, sa injekcije na dan kada bi trebala primiti slijedeću injekciju), ali u svim ovim slučajevima ženu treba savjetovati da dodatno koristi metodu barijere tokom prvih 7 dana uzimanja tableta.

- Nakon abortusa u prvom tromjesečju

Žena može odmah početi. Ukoliko uradi tako, ne treba koristiti dodatne mjere kontracepcije.

- Nakon porođaja ili abortusa u drugom tromjesečju

Ženama se treba savjetovati da počnu sa uzimanjem tableta između 21. i 28. dana nakon porođaja ili abortusa u drugom tromjesečju. Ukoliko počne kasnije, ženi treba savjetovati da dodatno koristi metodu barijere tokom prvih 7 dana uzimanja tableta. Međutim, ukoliko je već došlo do spolnog odnosa, trudnoća se mora isključiti prije početka uzimanja kombinovanog oralnog kontraceptiva ili žena mora pričekati do svoje prve menstruacije.

Za žene koje doje vidjeti poglavlje 4.6.

### Postupak u slučaju propuštenih tableta

Placebo tablete iz posljednjeg (četvrtog) reda blistera mogu se zanemariti. Međutim, ove tablete se trebaju odbaciti kako bi se izbjeglo nenamjerno produžavanje perioda uzimanja placebo tableta. Slijedeći savjet se odnosi samo na **propuštene aktivne tablete**:

Ukoliko korisnica kasni sa uzimanjem bilo kakve tablete **manje od 24 sata**, kontracepcijska zaštita nije smanjena. Žena treba uzeti tabletu čim se sjeti i treba nastaviti sa uzimanjem slijedećih tableta u uobičajeno vrijeme.

Ukoliko korisnica kasni sa uzimanjem bilo kakve tablete **više od 24 sata**, kontracepcijska zaštita može biti smanjena. Postupak u slučaju propuštenih tableta se može voditi prema slijedeća dva osnovna pravila:

1. preporučeni period uzimanja tableta koje ne sadrže hormone je 4 dana, uzimanje tableta nikada ne

- smije biti prekinuto duže od sedam dana
- potrebno je sedam dana neprekidnog uzimanja tableta kako bi se postigla odgovarajuća supresija osovine hipotalamus-hipofiza-jajnici.

U skladu sa tim, slijedeći savjet se može dati u svakodnevnoj praksi:

- 1.-7. dan

Korisnica treba uzeti posljednju propuštenu tabletu čim se sjeti, čak i ukoliko ovo znači uzimanje dvije tablete u isto vrijeme. Zatim nastavlja sa uzimanjem tableta u svoje uobičajeno vrijeme. Dodatno, potrebno je koristiti metodu barijere, kao što je kondom tokom slijedećih 7 dana. Ukoliko je došlo do spolnog odnosa u prethodnih 7 dana, potrebno je razmotriti mogućnost trudnoće. Što se propusti veći broj tableta i što su ove tablete bliže periodu uzimanja placebo tableta, veći je rizik od trudnoće.

- 8.-14. dan

Korisnica treba uzeti posljednju propuštenu tabletu čim se sjeti, čak i ukoliko ovo znači uzimanje dvije tablete u isto vrijeme. Zatim nastavlja sa uzimanjem tableta u svoje uobičajeno vrijeme. Pod uslovom da je žena uzimala svoje tablete na ispravan način tokom 7 dana prije prve propuštene tablete, nema potrebe za korištenjem dodatnih mjera kontracepcije. Međutim, ukoliko je propustila uzeti više od jedne tablete, ženu treba savjetovati da koristi dodatne mjere tokom 7 dana.

- 15.-24. dan

Rizik od smanjene pouzdanosti je neminovan zbog predstojećeg perioda uzimanja placebo tableta. Međutim, prilagođavanjem rasporeda uzimanja tableta, još uvijek se može spriječiti smanjenje kontracepcijske zaštite. Pridržavanjem bilo koje od slijedeće dvije opcije, nema potrebe za korištenjem dodatnih mjera kontracepcije, pod uslovom da je tokom 7 dana prije prve propuštene tablete žena uzela sve tablete na ispravan način. Ukoliko ovo nije slučaj, potrebno ju je savjetovati da slijedi prvu od ove dvije opcije, kao i da koristi dodatne mjere tokom slijedećih 7 dana.

- Korisnica treba uzeti posljednju propuštenu tabletu čim se sjeti, čak i ukoliko ovo znači uzimanje dvije tablete u isto vrijeme. Zatim nastavlja sa uzimanjem tableta u svoje uobičajeno vrijeme sve dok se ne iskoriste aktivne tablete. Četiri placebo tablete iz posljednjeg reda se moraju odbaciti. Uzimanje tableta iz narednog blister pakovanja mora početi odmah. Korisnica vjerovatno neće imati prijelomno krvarenje sve do kraja uzimanja aktivnih tableta iz drugog pakovanja, ali može doći do tačkastog krvarenja ili prodornog krvarenja u danima uzimanja tableta.
- Ženi se također može savjetovati da prestane sa uzimanjem aktivnih tableta iz blister pakovanja koje trenutno koristi. Zatim treba uzeti placebo tablete iz posljednjeg reda najviše do 4 dana, uključujući i dane kada je propustila uzeti tablete, te zatim nastaviti sa uzimanjem tableta iz narednog blister pakovanja.

Ukoliko žena propusti uzeti tablete i zatim u periodu uzimanja placebo tableta nema prijelomno krvarenje, potrebno je razmotriti mogućnost trudnoće.

### **Savjet u slučaju gastrointestinalnih poremećaja**

U slučaju teških gastrointestinalnih poremećaja (npr. povraćanja ili proljeva), apsorpcija možda neće biti potpuna i potrebno je koristiti dodatne mjere kontracepcije. Ukoliko se povraćanje dogodi unutar 3-4 sata nakon uzimanja aktivne tablete, potrebno je uzeti novu (zamjensku) tabletu što prije. Novu tabletu je potrebno uzeti unutar 24 sata od uobičajenog vremena uzimanja tableta ukoliko je moguće. Ukoliko je prošlo više od 24 sata, može se primijeniti savjet u slučaju propuštenih tableta, koji je dat u poglavlju 4.2. "Postupak u slučaju propuštenih tableta". Ukoliko žena ne želi da promijeni svoj uobičajeni raspored uzimanja tableta, mora uzeti dodatnu(e) tabletu(e) iz drugog blister pakovanja.

## Kako odgoditi prijelomno krvarenje

Da bi odgodila menstruaciju žena treba nastaviti sa uzimanjem tableta iz drugog blister pakovanja lijeka YAZ bez uzimanja placebo tableta iz pakovanja koje trenutno koristi. Odgađanje se može nastaviti onoliko dugo koliko se želi sve do kraja uzimanja aktivnih tableta iz drugog pakovanja. Tokom odgađanja kod žene može doći do prodornog krvarenja ili tačkastog krvarenja. Redovno uzimanje lijeka YAZ se zatim nastavlja nakon perioda uzimanja placebo tableta.

Da bi pomaknula svoju menstruaciju na neki drugi dan u sedmici od onog na koji je navikla prema svojoj postojećoj shemi, žena se može savjetovati da skрати predstojeći period uzimanja placebo tableta za onoliko dana koliko to želi. Što je period kraći, veći je rizik da neće doći do prijelomnog krvarenja i da će doći do prodornog i tačkastog krvarenja tokom uzimanja tableta iz narednog pakovanja (kao kada se odgađa menstruacija).

### *Dodatne informacije o posebnim populacijama*

#### *Pedijatrijska populacija*

Lijek YAZ je indiciran samo nakon menarhe.

#### *Stariji*

Lijek YAZ nije indiciran nakon menopauze.

#### *Pacijenti sa oštećenjem funkcije jetre*

Lijek YAZ je kontraindiciran kod žena sa teškim bolestima jetre. Vidjeti također poglavlja 4.3. i 5.2.

#### *Pacijenti sa oštećenjem funkcije bubrega*

Lijek YAZ je kontraindiciran kod žena sa teškom bubrežnom insuficijencijom ili akutnim zatajenjem bubrega. Vidjeti također poglavlja 4.3. i 5.2.

## 4.3. Kontraindikacije

Kombinovani hormonalni kontraceptivi se ne smiju koristiti u slijedećim stanjima. Ukoliko se bilo koje stanje pojavi po prvi put tokom primjene kombinovanog hormonalnog kontraceptiva, primjenu preparata treba odmah prekinuti.

- Prisustvo ili rizik od venske tromboembolije (VTE)
  - Venska tromboembolija - prisutna venska tromboembolija (na antikoagulansima) ili anamneza venske tromboembolije (npr. duboke venske tromboze [DVT] ili plućne embolije [PE])
  - Poznata nasljedna ili stečena predispozicija za vensku tromboemboliju, kao što je rezistencija na aktivirani protein C (uključujući faktor V Leiden), nedostatak antitrombina III, nedostatak proteina C, nedostatak proteina S
  - Veliki hirurški zahvat sa dugotrajnom imobilizacijom (vidjeti poglavlje 4.4.)
  - Visoki rizik od venske tromboembolije zbog prisustva višestrukih faktora rizika (vidjeti poglavlje 4.4.)
- Prisustvo ili rizik od arterijske tromboembolije (ATE)
  - Arterijska tromboembolija - prisutna arterijska tromboembolija, anamneza arterijske tromboembolije (npr. infarkta miokarda) ili prodromalno stanje (npr. angina pectoris)
  - Cerebrovaskularna bolest - postojeći moždani udar, anamneza moždanog udara ili prodromalno stanje (npr. tranzitorni ishemijski atak, TIA)
  - Poznata nasljedna ili stečena predispozicija za arterijsku tromboemboliju, kao što je hiperhomocisteinemija i antifosfolipidna antitijela (antikardiolipinska antitijela, lupus antikoagulant)
  - Anamneza migrene sa fokalnim neurološkim simptomima
  - Visoki rizik od arterijske tromboembolije zbog višestrukih faktora rizika (vidjeti poglavlje 4.4.) ili zbog prisustva jednog ozbiljnog faktora rizika, kao što je:
    - diabetes mellitus sa vaskularnim simptomima
    - teška hipertenzija

- teška dislipoproteinemija
- Prisustvo ili anamneza teške bolesti jetre sve dok se vrijednosti jetrene funkcije ne vrata na normalu
- Teška bubrežna insuficijencija ili akutno zatajenje bubrega
- Prisustvo ili anamneza tumora jetre (benignih ili malignih)
- Dijagnosticirani ili se sumnja na malignitete na koje su utjecali spolni steroidi (npr. genitalnih organa ili dojki)
- Nedijagnosticirano vaginalno krvarenje
- Preosjetljivost na aktivne supstance ili na neku od pomoćnih supstanci navedenih u poglavlju 6.1.

Lijek YAZ je kontraindiciran za istovremenu primjenu sa lijekovima koji sadrže ombitasvir/paritaprevir/ritonavir i dasabuvir, lijekovima koji sadrže glekaprevir/pibrentasvir ili sofosbuvir/velpatasvir/voksilaprevir (vidjeti poglavlje 4.5.).

#### 4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri upotrebi

##### Upozorenja

Ukoliko je prisutno neko od stanja ili faktora rizika navedenih u nastavku, potrebno je razgovarati sa ženom o prikladnosti lijeka YAZ.

U slučaju pogoršanja ili prvog pojavljivanja nekog od ovih stanja ili faktora rizika, ženu treba savjetovati da se obrati svom ljekaru kako bi utvrdio da li je potrebno prekinuti primjenu lijeka YAZ.

U slučaju kada postoji sumnja ili se potvrdi venska tromboembolija (VTE) ili arterijska tromboembolija (ATE), potrebno je prekinuti primjenu kombinovanog hormonalnog kontraceptiva. U slučaju da je počela antikoagulantna terapija, potrebno je početi sa odgovarajućom alternativnom metodom kontracepcije zbog teratogenosti antikoagulantne terapije (kumarini).

- Poremećaji cirkulacije

##### Rizik od venske tromboembolije (VTE)

Primjena bilo kojeg kombinovanog hormonalnog kontraceptiva (CHC) povećava rizik od venske tromboembolije (VTE) u usporedbi kada se ne koristi. **Preparati koji sadrže levonorgestrel, norgestimat ili noretisteron su povezani sa najmanjim rizikom od venske tromboembolije (VTE). Drugi preparati, poput lijeka YAZ mogu nositi do dvostruko veći rizik. Odluku o primjeni nekog drugog preparata umjesto onog sa najmanjim rizikom od venske tromboembolije (VTE) treba donijeti samo nakon razgovora sa ženom kako bi se utvrdilo da razumije koliki je rizik od venske tromboembolije (VTE) sa lijekom YAZ, kako njeni trenutno prisutni faktori rizika utječu na ovaj rizik te da je njen rizik od venske tromboembolije (VTE) najveći tokom prve godine primjene. Također, postoje neki dokazi da se rizik povećava kada se kombinovani hormonalni kontraceptiv ponovo počne koristiti nakon pauze u primjeni od 4 ili više sedmica.**

Kod žena koje ne koriste kombinovani hormonalni kontraceptiv i nisu trudne, oko 2 od 10000 će razviti vensku tromboemboliju (VTE) tokom perioda od godinu dana. Međutim, kod pojedinih žena rizik može biti daleko veći, u zavisnosti od njihovih postojećih faktora rizika (vidjeti u nastavku).

Procjenjuje se<sup>1</sup> da će od 10000 žena koje koriste kombinovani hormonalni kontraceptiv koji sadrži drospirenon između 9 i 12 žena razviti vensku tromboemboliju (VTE) u godinu dana; ovo se upoređuje sa oko 6<sup>2</sup> kod žena koje koriste kombinovani hormonalni kontraceptiv koji sadrži levonorgestrel.

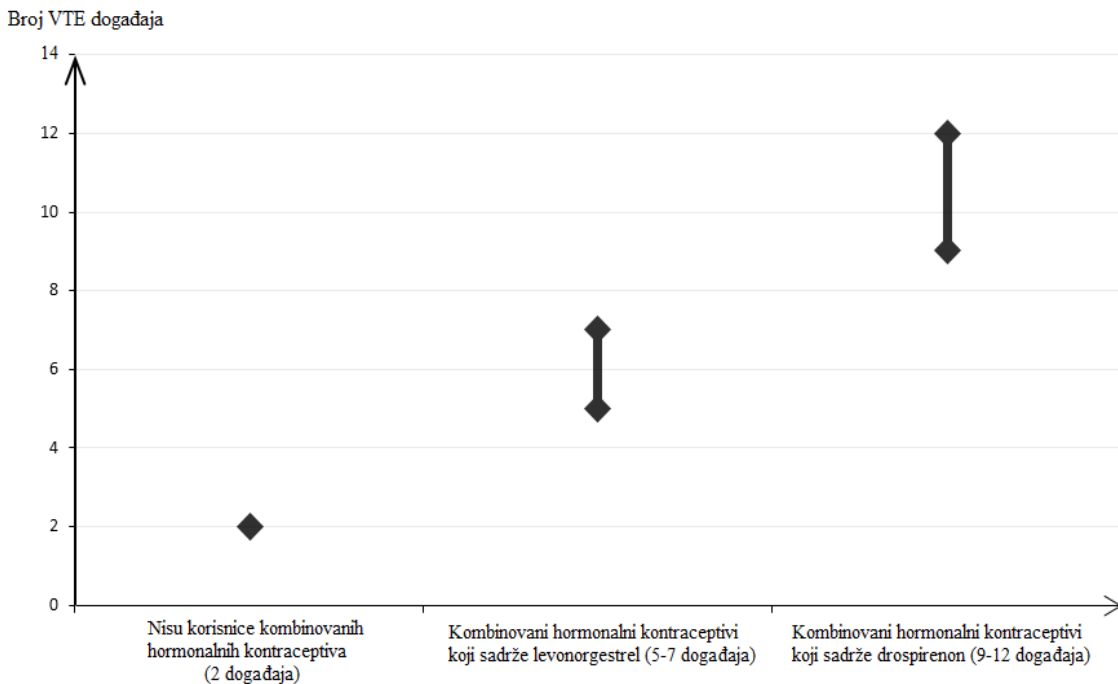
<sup>1</sup> Ove incidence su procijenjene iz ukupnih podataka epidemiološkog ispitivanja, upotrebom relativnih rizika za različite preparate u poređenju sa kombinovanim hormonalnim kontraceptivima koji sadrže levonorgestrel.

<sup>2</sup> Srednja tačka raspona od 5 do 7 na 10000 žena-godina, na temelju relativnog rizika od oko 2,3 do 3,6 za korištenje kombinovanih hormonalnih kontraceptiva koji sadrže levonorgestrel u odnosu na njihovo

U oba slučaja, broj venskih tromboembolija (VTE) u godinu dana je manji od broja koji se očekuje tokom trudnoće ili tokom postpartum perioda.

Venska tromboembolija (VTE) može imati smrtni ishod u 1-2% slučajeva.

### Broj događaja venske tromboembolije (VTE) na 10000 žena u godinu dana



Kod korisnica kombinovanih hormonalnih kontraceptiva izuzetno rijetko je zabilježeno da se tromboza događa u drugim krvnim žilama, npr. jetrenim, mezenterijalnim, bubrežnim ili retinalnim venama i arterijama.

#### Faktori rizika za vensku tromboemboliju (VTE)

Rizik od venskih tromboembolijskih komplikacija kod korisnica kombinovanih hormonalnih kontraceptiva može se značajno povećati kod žena sa dodatnim faktorima rizika, posebno ukoliko postoje višestruki faktori rizika (vidjeti tabelu).

Lijek YAZ je kontraindiciran ukoliko žena ima višestruke faktore rizika zbog kojih ima visoki rizik od venske tromboze (vidjeti poglavlje 4.3.). Ukoliko žena ima više od jednog faktora rizika, povećanje rizika može biti veće od zbira pojedinačnih faktora - u ovom slučaju treba razmotriti njen ukupni rizik od venske tromboembolije (VTE). Ukoliko se smatra da je ravnoteža koristi i rizika negativna, ne smije se propisavati kombinovani hormonalni kontraceptiv (vidjeti poglavlje 4.3.).

#### Tabela: Faktori rizika za vensku tromboemboliju (VTE)

nekorisćenje.

Faktor rizika	Napomena
Gojaznost (indeks tjelesne mase veći od 30 kg/m <sup>2</sup> )	Rizik se značajno povećava sa povećanjem indeksa tjelesne mase.  Posebno je važno razmotriti da li su također prisutni i drugi faktori rizika.
Dugotrajna imobilizacija, veliki hirurški zahvat, bilo kakav hirurški zahvat na nogama ili zdjelici, neurohirurški zahvat ili velika trauma  Napomena: privremena imobilizacija uključujući putovanje avionom više od 4 sata također može biti faktor rizika za vensku tromboemboliju (VTE), posebno kod žena sa drugim faktorima rizika	U ovim situacijama poželjno je prekinuti primjenu pilula (u slučaju elektivnog hirurškog zahvata najmanje četiri sedmice unaprijed) i ne nastavljati dok ne prođu dvije sedmice nakon potpunog oporavka (remobilizacije). Potrebno je koristiti drugu metodu kontracepcije kako bi se izbjegla neplanirana trudnoća.  Ukoliko se primjena lijeka YAZ nije prekinula unaprijed, potrebno je razmotriti liječenje antitromboticima.
Pozitivna porodična anamneza (venska tromboembolija (VTE) kod braće/sestara ili roditelja, posebno u relativno ranoj dobi, npr. prije 50. godine)	Ukoliko se sumnja na nasljednu predispoziciju, ženu je potrebno uputiti po savjet specijaliste prije nego što se donese odluka o primjeni bilo kakvog kombinovanog hormonalnog kontraceptiva.
Druga medicinska stanja povezana sa venskom tromboembolijom (VTE)	Karcinom, sistemski lupus eritematozus, hemolitičko-uremički sindrom, hronična upalna bolest crijeva (Crohnova bolest ili ulcerozni kolitis) i anemija srpastih stanica
Povećanje dobi	Posebno nakon 35. godine.

Ne postoji konsenzus oko moguće uloge proširenih vena i površinskog tromboflebitisa u nastanku ili progresiji venske tromboze.

Mora se uzeti u obzir i povećani rizik od tromboembolije u trudnoći, i posebno u periodu od 6 sedmica puerperija (za informacije o "Trudnoći i dojenju" vidjeti poglavlje 4.6.).

### Simptomi venske tromboembolije (duboke venske tromboze i plućne embolije)

U slučaju simptoma, ženama treba savjetovati da potraže hitnu medicinsku pomoć i obavijeste ljekara da uzimaju kombinovani hormonalni kontraceptiv.

Simptomi duboke venske tromboze (DVT) mogu uključivati:

- unilateralno otjecanje noge i/ili stopala ili otjecanje duž vene na nozi;
- bol ili osjetljivost u nozi, koji se mogu osjećati samo pri stajanju ili hodanju;
- povećanu toplinu zahvaćene noge; crvenilo ili promjenu boje kože na nozi.

Simptomi plućne embolije (PE) mogu uključivati:

- iznenadni početak neobjašnjivog nedostatka zraka ili ubrzano disanje;
- iznenadni kašalj koji može biti povezan sa hemoptizom;
- oštru bol u prsima;
- jaku ošamućenost ili vrtoglavicu;
- ubrzane ili nepravilne otkucaje srca.

Neki od ovih simptoma (npr. "nedostatak zraka", "kašalj") nisu specifični i mogu se krivo protumačiti kao uobičajeni ili manje teški događaji (npr. infekcije respiratornog trakta).

Drugi znakovi vaskularne okluzije mogu uključivati: iznenadnu bol, otjecanje i blagu plavičastu boju

ekstremiteta.

Ukoliko se okluzija stvori u oku, simptomi mogu biti u rasponu od bezbolne zamućenosti vida koja može napredovati do gubitka vida. Ponekad se gubitak vida može pojaviti gotovo trenutačno.

### Rizik od arterijske tromboembolije (ATE)

Epidemiološka ispitivanja su povezala primjenu kombinovanih hormonalnih kontraceptiva sa povećanim rizikom od arterijske tromboembolije (infarkta miokarda) ili cerebrovaskularnog incidenta (npr. tranzitornog ishemijskog ataka, moždanog udara). Arterijski tromboembolijski događaji mogu imati smrtni ishod.

### Faktori rizika za arterijsku tromboemboliju (ATE)

Rizik od arterijskih tromboembolijskih komplikacija ili cerebrovaskularnog incidenta kod korisnica kombinovanih hormonalnih kontraceptiva povećava se kod žena sa faktorima rizika (vidjeti tabelu). Lijek YAZ je kontraindiciran ukoliko žena ima jedan ozbiljan ili višestruke faktore rizika od arterijske tromboembolije (ATE) zbog kojih ima visoki rizik od arterijske tromboze (vidjeti poglavlje 4.3.). Ukoliko žena ima više od jednog faktora rizika, povećanje rizika može biti veće od zbira pojedinačnih faktora - u ovom slučaju treba razmotriti njen ukupni rizik. Ukoliko se smatra da je ravnoteža koristi i rizika negativna, ne smije se propisavati kombinovani hormonalni kontraceptiv (vidjeti poglavlje 4.3.).

**Tabela: Faktori rizika za arterijsku tromboemboliju (ATE)**

Faktor rizika	Napomena
Povećanje dobi	Posebno nakon 35. godine.
Pušenje	Ženama treba savjetovati da ne puše ukoliko žele koristiti kombinovani hormonalni kontraceptiv. Žene starije od 35 godina koje nastave pušiti treba strogo savjetovati da koriste drugačiju metodu kontracepcije.
Hipertenzija	
Gojaznost (indeks tjelesne mase veći od 30 kg/m <sup>2</sup> )	Rizik se značajno povećava sa povećanjem indeksa tjelesne mase.  Posebno važno kod žena sa dodatnim faktorima rizika.
Pozitivna porodična anamneza (arterijska tromboembolija (ATE) kod braće/sestara ili roditelja, posebno u relativno ranoj dobi, npr. ispod 50. godine)	Ukoliko se sumnja na nasljednu predispoziciju, ženu je potrebno uputiti po savjet specijaliste prije nego što se donese odluka o primjeni bilo kakvog kombinovanog hormonalnog kontraceptiva.
Migrena	Povećana učestalost ili težina migrene tokom primjene kombinovanog hormonalnog kontraceptiva (koja može biti prodromalni znak cerebrovaskularnog događaja) može biti razlog za neporedni prekid primjene.
Druga medicinska stanja povezana sa štetnim vaskularnim događajima	Diabetes mellitus, hiperhomocisteinemija, valvularna bolest srca i atrijalna fibrilacija, dislipoproteinemija i sistemski lupus eritematosus

### Simptomi arterijske tromboembolije (ATE)

U slučaju simptoma, ženama treba savjetovati da potraže hitnu medicinsku pomoć i obavijeste ljekara da

uzimaju kombinovani hormonalni kontraceptiv.

Simptomi cerebrovaskularnog incidenta mogu uključivati:

- iznenadnu utnulost ili slabost lica, ruke ili noge, posebno na jednoj strani tijela;
- iznenadnu poteškoću sa hodanjem, vrtoglavicu, gubitak ravnoteže ili koordinacije;
- iznenadnu konfuziju, poteškoće u govoru ili razumijevanju;
- iznenadnu poteškoću sa vidom na jedno ili oba oka;
- iznenadnu, jaku ili dugotrajnu glavobolju bez poznatog uzroka;
- gubitak svijesti ili nesvjesticu sa ili bez napada.

Privremeni simptomi ukazuju da se radi o tranzitornom ishemijskom ataku (TIA).

Simptomi infarkta miokarda mogu uključivati:

- bol, nelagodu, pritisak, težinu, osjećaj stezanja ili punoće u prsima, ruci ili ispod prsne kosti;
- nelagodu koja se širi na leđa, čeljust, grlo, ruku, želudac;
- osjećaj punoće, probavne smetnje ili gušenje;
- znojenje, mučninu, povraćanje ili vrtoglavicu;
- izrazitu slabost, anksioznost ili nedostatak zraka;
- ubrzane ili nepravilne otkucaje srca.

- Tumori

Povećani rizik od raka cerviksa kod korisnica koje su uzimale kombinovane oralne kontraceptive duže vrijeme (> 5 godina) zabilježen je u nekim epidemiološkim ispitivanjima, ali i dalje postoji neslaganje o mjeri u kojoj se ovaj pronalazak može pripisati neželjenim učincima seksualnog ponašanja i drugim faktorima, kao što je humani papilloma virus (HPV).

Meta-analiza 54 epidemiološka ispitivanja je pokazala da postoji blago povećani relativni rizik (RR = 1,24) da se rak dojke dijagnosticira kod žena koje trenutno uzimaju kombinovane oralne kontraceptive. Povećani rizik postepeno nestaje tokom perioda od 10 godina nakon prestanka primjene kombinovanih oralnih kontraceptiva. Pošto je rak dojke rijedak kod žena mlađih od 40 godina starosti, povećani broj dijagnoza raka dojke kod trenutnih i prijašnjih korisnica kombinovanih oralnih kontraceptiva mali je u odnosu na ukupni rizik od raka dojke. Ova ispitivanja ne pružaju dokaz uzročne povezanosti. Zabilježeni obrazac povećanog rizika može biti zbog ranije dijagnoze raka dojke kod korisnica kombinovanih oralnih kontraceptiva, bioloških učinaka kombinovanih oralnih kontraceptiva ili kombinacije oba faktora. Rak dojke koji je dijagnosticiran kod žena koje su uzimale kombinovane oralne kontraceptive ima tendenciju da bude u manje uznapređenoj fazi nego rak koji je dijagnosticiran kod žena koje nikada nisu uzimale kombinovane oralne kontraceptive.

U rijetkim slučajevima benigni tumori jetre, te čak još rjeđe maligni tumori jetre zabilježeni su kod korisnica kombinovanih oralnih kontraceptiva. U izoliranim slučajevima ovi tumori su doveli do po život opasnih intraabdominalnih krvarenja. Tumor jetre je potrebno uzeti u obzir kod diferencijalne dijagnoze kada se pojavi jaka bol u gornjem dijelu abdomena, uvećanje jetre ili znakovi intraabdominalnog krvarenja kod žena koje uzimaju kombinovane oralne kontraceptive.

Sa primjenom visokodoziranih kombinovanih oralnih kontraceptiva (50 µg etinilestradiola) rizik od raka endometrija i jajnika je smanjen. Da li se ovo odnosi i na niskodozirane kombinovane oralne kontraceptive ostaje da se potvrdi.

- Ostala stanja

Progestinska komponenta u lijeku YAZ je antagonist aldosterona sa svojstvima da štedi kalij. U većini slučajeva ne očekuje se povećanje razina kalija. Međutim, u kliničkom ispitivanju kod nekih pacijentica sa blagim ili umjerenim oštećenjem funkcije bubrega koje su istovremeno uzimale lijekove koji štede kalij, razine kalija u serumu su se blago, ali ne značajno, povećale tokom uzimanja drospirenona. Stoga, preporučuje se da se provjeri razina kalija u serumu tokom prvog ciklusa liječenja kod pacijentica koje

imaju bubrežnu insuficijenciju i razine kalija u serumu prije liječenja na gornjoj referentnoj granici, te posebno tokom istovremene primjene lijekova koji štede kalij. Vidjeti također poglavlje 4.5.

Žene sa hipertrigliceridemijom, ili porodičnom anamnezom ovog poremećaja, mogu imati povećani rizik od pankreatitisa kada uzimaju kombinovane oralne kontraceptive.

Iako je kod mnogih žena koje uzimaju kombinovane oralne kontraceptive zabilježen mali porast krvnog pritiska, klinički značajna povećanja su rijetka. Samo u ovim rijetkim slučajevima neposredni prekid primjene kombinovanih oralnih kontraceptiva je opravdan. Ukoliko se, tokom primjene kombinovanih oralnih kontraceptiva kod pacijentica sa prethodno postojećom hipertenzijom, stalno povećavaju vrijednosti krvnog pritiska ili značajno povećanje krvnog pritiska ne odgovara na liječenje antihipertenzivima na odgovarajući način, mora se prekinuti primjena kombinovanih oralnih kontraceptiva. Gdje se smatra prikladnim, primjena kombinovanih oralnih kontraceptiva se može ponovo nastaviti ukoliko se normalne vrijednosti krvnog pritiska mogu postići sa antihipertenzivnom terapijom.

Pojavljivanje ili pogoršanje slijedećih stanja je zabilježeno i sa trudnoćom i sa primjenom kombinovanih oralnih kontraceptiva, ali dokaz o povezanosti sa primjenom kombinovanih oralnih kontraceptiva nije uvjerljiv: žutica i/ili pruritus povezan sa holestazom, žučni kamenac, porfirija, sistemski lupus eritematosus, hemolitičko-uremički sindrom, Sydenhamova chorea, gestacijski herpes, gubitak sluha povezan sa otosklerozom.

Egzogeni estrogenu mogu izazvati ili pogoršati simptome nasljednog i stečenog angioedema.

Akutni ili hronični poremećaji jetrene funkcije mogu zahtijevati prekid primjene kombinovanih oralnih kontraceptiva dok se markeri jetrene funkcije ne vrate na normalu. Ponovno pojavljivanje holestatske žutice i/ili pruritusa povezanog sa holestazom, koji su se prethodno pojavili tokom trudnoće ili tokom prethodne primjene spolnih steroida zahtijeva prekid primjene kombinovanih oralnih kontraceptiva.

Iako kombinovani oralni kontraceptivi mogu imati učinak na perifernu rezistenciju na inzulin i toleranciju na glukozu, nema dokaza o potrebi da se izmijeni terapijski režim kod dijabetičarki koje koriste niskodozirane kombinovane oralne kontraceptive (koji sadrže < 0,05 mg etinilestradiola). Međutim, dijabetičarke je potrebno pažljivo pratiti, posebno u ranoj fazi primjene kombinovanih oralnih kontraceptiva.

Tokom primjene kombinovanih oralnih kontraceptiva zabilježeno je pogoršanje epilepsije, Crohnove bolesti i ulceroznog kolitisa.

Depresivno raspoloženje i depresija su dobro poznati neželjeni efekti primjene hormonalnih kontraceptiva (vidjeti poglavlje 4.8.). Depresija može biti ozbiljna i to je dobro poznati faktor rizika za suicidalno ponašanje i samoubistvo. Žene treba savjetovati da se obrate svom ljekaru u slučaju pojave promjena raspoloženja i simptoma depresije, uključujući nedugo nakon početka liječenja.

Kloazma se može pojaviti povremeno, posebno kod žena sa anamnezom kloazme u trudnoći. Žene sklone kloazmi trebaju izbjegavati izlaganje suncu ili ultraljubičastom zračenju dok uzimaju kombinovane oralne kontraceptive.

Svaka svijetloružičasta film tableta ovog lijeka sadrži 46 mg laktoze po tableti, dok svaka bijela film tableta sadrži 22 mg laktoze. Žene sa rijetkim nasljednim poremećajem nepodnošenja galaktoze, nedostatkom "Lapp laktaze" ili glukozu - galaktoza malapsorpcijom ne bi trebali uzimati ovaj lijek.

### **Ljekarski pregled/savjetovanje**

Prije početka primjene ili ponovne primjene lijeka YAZ mora se uzeti kompletna anamneza (uključujući porodičnu anamnezu) i mora se isključiti trudnoća. Potrebno je izmjeriti krvni pritisak i obaviti fizikalni pregled, rukovodeći se kontraindikacijama (vidjeti poglavlje 4.3.) i upozorenjima (vidjeti poglavlje 4.4.). Važno je ženi obratiti pozornost na informacije o venskoj i arterijskoj trombozi, uključujući i rizik od lijeka YAZ u poređenju sa drugim kombinovanim hormonalnim kontraceptivima, o simptomima venske

tromboembolije (VTE) i arterijske tromboembolije (ATE), poznatim faktorima rizika i o tome šta učiniti u slučaju sumnje na trombozu.

Ženu također treba uputiti da pažljivo pročita uputstvo za upotrebu i da se pridržava datih savjeta. Učestalost i vrsta pregleda se trebaju temeljiti na utvrđenim smjernicama za praksu i trebaju biti prilagođeni svakoj ženi pojedinačno.

Žene treba upozoriti da hormonalni kontraceptivi ne štite od HIV infekcije (AIDS-a) i drugih spolno prenosivih bolesti.

### **Smanjena učinkovitost**

Učinkovitost kombinovanih oralnih kontraceptiva može biti smanjena u slučaju npr. propuštenih aktivnih tableta (vidjeti poglavlje 4.2.), gastrointestinalnih poremećaja tokom uzimanja aktivne tablete (vidjeti poglavlje 4.2.) ili istovremene primjene drugih lijekova (vidjeti poglavlje 4.5.).

### **Smanjena kontrola ciklusa**

Kod primjene svih kombinovanih oralnih kontraceptiva, može se pojaviti nepravilno krvarenje (tačkasto krvarenje ili prodorno krvarenje), posebno tokom prvih mjeseci primjene. Stoga, procjena bilo kakvog nepravilnog krvarenja ima smisla samo nakon perioda prilagodbe od oko tri ciklusa.

Ukoliko se nepravilnosti krvarenja nastave ili se pojave nakon prethodno redovnih ciklusa, tada treba razmotriti nehormonalne uzroke i naznačiti odgovarajuće dijagnostičke mjere kako bi se isključila malignost ili trudnoća. Ovo može uključivati i kiretažu.

Kod nekih žena možda neće doći do prijelomnog krvarenja tokom perioda uzimanja placebo tableta. Ukoliko su kombinovani oralni kontraceptivi uzimani prema uputama opisanim u poglavlju 4.2., malo je vjerovatno da je žena trudna. Međutim, ukoliko se kombinovani oralni kontraceptivi nisu uzimali prema ovim uputama prije prvog izostanka prijelomnog krvarenja ili ukoliko su izostala dva prijelomna krvarenja, trudnoća se mora isključiti prije nego se nastavi primjena kombinovanih oralnih kontraceptiva.

## **4.5. Interakcije sa drugim lijekovima i drugi oblici interakcija**

Napomena: Potrebno je provjeriti informacije o načinu propisivanja lijekova koji se koriste istovremeno kako bi se identifikovale potencijalne interakcije.

- Učinci drugih lijekova na lijek YAZ

Mogu se pojaviti interakcije sa lijekovima koji induciraju mikrosomalne enzime, što može rezultirati sa povećanim klirensom spolnih hormona te može dovesti do prodornog krvarenja i/ili neuspjeha kontracepcije.

### **Postupanje**

Indukcija enzima se može primijetiti već nakon nekoliko dana liječenja. Maksimalna indukcija enzima se općenito opaža unutar nekoliko sedmica. Nakon prekida liječenja indukcija enzima se može zadržati oko 4 sedmice.

### **Kratkotrajno liječenje**

Žene koje se liječe sa lijekovima koji induciraju enzime trebaju privremeno koristiti metodu barijere ili drugu metodu kontracepcije kao dodatak kombinovanim oralnim kontraceptivima. Metoda barijere se mora koristiti tokom cijelog vremena istovremenog liječenja te 28 dana nakon prekida liječenja. Ukoliko se liječenje nastavi i nakon završetka uzimanja aktivnih tableta iz pakovanja kombinovanog oralnog kontraceptiva, placebo tablete se moraju odbaciti i treba se odmah početi sa uzimanjem tableta iz narednog pakovanja kombinovanog oralnog kontraceptiva.

## Dugotrajno liječenje

Kod žena koje se dugotrajno liječe sa aktivnim supstancama koje induciraju jetrene enzime, preporučuje se druga pouzdana, nehormonalna metoda kontracepcije.

Slijedeće interakcije su zabilježene u literaturi.

*Supstance koje povećavaju klirens kombinovanih oralnih kontraceptiva (smanjena učinkovitost kombinovanih oralnih kontraceptiva indukcijom enzima), npr.:*

Barbiturati, bosentan, karbamazepin, fenitoin, primidon, rifampicin i lijekovi za liječenje HIV-a ritonavir, nevirapin i efavirenz, te također moguće felbamat, grizeofulvin, okskarbazepin, topiramet i preparati koji sadrže biljni pripravak kantaron (*hypericum perforatum*).

*Supstance sa promjenjivim učincima na klirens kombinovanih oralnih kontraceptiva:*

Kada se istovremeno primjenjuju sa kombinovanim oralnim kontraceptivima mnoge kombinacije inhibitora HIV proteaze i nenukleozidnih inhibitora reverzne transkriptaze, uključujući kombinacije sa HCV inhibitorima, mogu povećati ili smanjiti koncentracije estrogena ili progestina u plazmi. Krajnji učinak ovih promjena u nekim slučajevima može biti klinički značajan.

Stoga, moraju se provjeriti informacije o propisivanju konkomitantnih HIV/HCV lijekova kako bi se otkrile moguće interakcije te bilo kakve povezane preporuke. U slučaju bilo kakvih nedoumica, žene koje se liječe sa inhibitorima proteaze ili nenukleozidnim inhibitorima reverzne transkriptaze trebaju koristiti dodatnu mehaničku metodu kontracepcije.

*Supstance koje smanjuju klirens kombinovanih oralnih kontraceptiva (inhibitori enzima):*

Klinički značaj mogućih interakcija sa inhibitorima enzima ostaje nepoznat.

Istovremena primjena jakih inhibitora CYP3A4 može povećati koncentracije estrogena ili progestina ili njih oboje u plazmi.

U ispitivanju više doza kombinacije drospirenona (3 mg na dan) i etinilestradiola (0,02 mg na dan), istovremena primjena jakog inhibitora CYP3A4 ketokonazola tokom 10 dana povećala je AUC (0-24 h) drospirenona i etinilestradiola 2,7 puta, odnosno 1,4 puta.

Pokazalo se da doze etorikoksiba od 60 do 120 mg na dan povećavaju koncentracije etinilestradiola u plazmi 1,4 do 1,6 puta, odnosno kada se uzimaju istovremeno sa kombinovanim hormonalnim kontraceptivom koji sadrži 0,035 mg etinilestradiola.

- Učinci lijeka YAZ na druge lijekove

Kombinovani oralni kontraceptivi mogu utjecati na metabolizam određenih drugih aktivnih supstanci. Prema tome, koncentracije u plazmi i tkivu se mogu ili povećavati (npr. ciklosporina) ili smanjivati (npr. lamotrigina).

Na temelju *in vivo* ispitivanja interakcija kod ženskih dobrovoljaca koje koriste omeprazol, simvastatin ili midazolam kao markerske supstrate, klinički značajna interakcija drospirenona u dozama od 3 mg sa metabolizmom drugih aktivnih supstanci posredovanog citohromom P450 malo je vjerovatna.

Klinički podaci ukazuju da etinilestradiol inhibira klirens supstrata CYP1A2, dovodeći do slabog (npr. teofilina) ili umjerenog (npr. tizanidina) povećanja njihovih koncentracija u plazmi.

- Farmakodinamičke interakcije

Tokom kliničkih ispitivanja sa pacijenticama kod kojih su virusne infekcije hepatitisom C (HCV) liječene sa

lijekovima koji sadrže ombitasvir/paritaprevir/ritonavir i dasabuvir, sa ili bez ribavirina, povećanje transaminaza (ALT-a) veće od 5 puta od gornje granice normalnih vrijednosti (ULN, *eng. upper limit of normal*) dešavalo se značajno češće kod žena koje koriste lijekove koji sadrže etinilestradiol, kao što su kombinovani hormonalni kontraceptivi. Dodatno, također i kod pacijenata liječenih sa glekaprevirom/pibrentasvirom ili sofosbuvvirom/velpatasvirom/voksilaprevirom povećanje ALT-a je zabilježeno kod žena koje koriste lijekove koji sadrže etinilestradiol, kao što su kombinovani hormonalni kontraceptivi (vidjeti poglavlje 4.3.).

Stoga se korisnice lijeka YAZ moraju prebaciti na drugu metodu kontracepcije (npr., kontracepciju samo progestogenom ili nehormonalne metode) prije započinjanja terapije sa ovim kombinacijama lijekova. Liječenje sa lijekom YAZ može ponovo početi 2 sedmice nakon završetka liječenja sa ovim kombinacijama lijekova.

Kod pacijentica bez bubrežne insuficijencije, istovremena primjena drospirenona i ACE inhibitora ili nesteroidnih protuupalnih lijekova (NSAID) nije pokazala značajan učinak na koncentraciju kalija u serumu. Ipak, istovremena primjena lijeka YAZ sa antagonistima aldosterona ili diureticima koji štede kalij nije ispitivana. U ovom slučaju, potrebno je odrediti koncentraciju kalija u serumu tokom prvog ciklusa liječenja. Vidjeti također poglavlje 4.4.

- Ostali oblici interakcija

#### *Laboratorijski testovi*

Primjena kontracepcijskih steroida može utjecati na rezultate određenih laboratorijskih testova, uključujući biohemijske parametre funkcije jetre, štitne žlijezde, nadbubrežne žlijezde i bubrega, razine proteina (nosača) u plazmi, npr. globulina koji veže kortikosteroide i lipid/lipoprotein frakcije, parametre metabolizma ugljikohidrata i parametre koagulacije i fibrinolize. Promjene uglavnom ostaju unutar normalnog laboratorijskog raspona. Drospirenon izaziva povećavanje aktivnosti renina u plazmi i aldosterona u plazmi, što je inducirano njegovom blagom antimineralokortikoidnom aktivnošću.

## **4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje**

### Trudnoća

Lijek YAZ nije indiciran tokom trudnoće.

Ukoliko do trudnoće dođe tokom primjene lijeka YAZ, primjena lijeka se mora odmah prekinuti. Opširna epidemiološka ispitivanja nisu otkrila niti povećani rizik od urođenih defekata kod djece rođene od majki koje su uzimale kombinovane oralne kontraceptive prije trudnoće, niti teratogeni učinak kada su se kombinovani oralni kontraceptivi nenamjerno uzimali tokom trudnoće.

Ispitivanja na životinjama su pokazala neželjene učinke tokom trudnoće i dojenja (vidjeti poglavlje 5.3.). Na temelju ovih podataka na životinjama, ne mogu se isključiti neželjeni učinci uslijed hormonalnog djelovanja aktivnih supstanci. Međutim, opšte iskustvo sa primjenom kombinovanih oralnih kontraceptiva tokom trudnoće ne daje dokaze za stvarni neželjeni učinak kod ljudi.

Dostupni podaci o primjeni lijeka YAZ tokom trudnoće su previše ograničeni kako bi se omogućilo donošenje zaključaka o negativnim učincima lijeka YAZ na trudnoću, zdravlje fetusa ili novorođenčeta. Do danas nisu dostupni relevantni epidemiološki podaci.

Povećani rizik od venske tromboembolije (VTE) tokom postporođajnog perioda mora se uzeti u obzir kada se ponovo počinje sa primjenom lijeka YAZ (vidjeti poglavlja 4.2. i 4.4.).

### Dojenje

Kombinovani oralni kontraceptivi mogu utjecati na dojenje tako što mogu smanjiti količinu i promijeniti sastav majčina mlijeka. Stoga, primjena kombinovanih oralnih kontraceptiva se općenito ne preporučuje

sve dok majka doji. Male količine kontracepcijskih steroida i/ili njihovih metabolita se mogu izlučiti sa mlijekom tokom primjene kombinovanih oralnih kontraceptiva. Ove količine mogu utjecati na dijete.

#### Plodnost

Lijek YAZ je indiciran za sprječavanje trudnoće. Za informacije o povratku plodnosti, vidjeti poglavlje 5.1.

#### 4.7. Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada na mašinama

Nisu provedena ispitivanja učinaka na sposobnost upravljanja vozilima i rada na mašinama. Kod korisnica kombinovanih oralnih kontraceptiva nisu zabilježeni učinci na sposobnost upravljanja vozilima i rada na mašinama.

#### 4.8. Neželjeni efekti

Za ozbiljne neželjene efekte kod korisnica kombinovanih oralnih kontraceptiva, vidjeti također poglavlje 4.4.

Slijedeće neželjene reakcije lijeka su zabilježene tokom primjene lijeka YAZ:

Tabela ispod pokazuje neželjene reakcije prema MedDRA klasifikaciji organskih sistema (MedDRA SOCs). Učestalosti se temelje na podacima iz kliničkih ispitivanja. Za opis određene reakcije, njenih sinonima i povezanih stanja koristi se najprikladniji MedDRA izraz.

**Neželjene reakcije lijeka koje su povezane sa primjenom lijeka YAZ kao oralnim kontraceptivom ili u liječenju umjerenog oblika akni vulgaris prema MedDRA klasifikaciji organskih sistema i MedDRA izrazima**

Klasifikacija organskih sistema (MedDRA verzija 9.1)	česte (≥ 1/100 do < 1/10)	manje česte (≥ 1/1000 do < 1/100)	rijetke (≥ 1/10000 do < 1/1000)	nepoznate (ne mogu se procijeniti iz dostupnih podataka)
Infekcije i infestacije			Kandidijaza	
Poremećaji krvi i limfnog sistema			Anemija, Trombocitemija	
Poremećaji imunološkog sistema			Alergijska reakcija	Preosjetljivost Pogoršanje simptoma nasljednog i stečenog angioedema
Endokrini poremećaji			Endokrini poremećaj	
Poremećaji metabolizma i prehrane			Povećani apetit, Anoreksija, Hiperkalijemija, Hiponatrijemija	
Psijijatrijski poremećaji	Emocionalna labilnost	Depresija, Nervoza, Somnolencija	Anorgazmija, Nesanica	
Poremećaji nervnog sistema	Glavobolja	Omaglica, Parestezija	Vrtoglavica, Tremor	

<b>Poremećaji oka</b>			Konjunktivitis, Suhoća oka, Poremećaj oka	
<b>Srčani poremećaji</b>			Tahikardija	
<b>Vaskularni poremećaji</b>		Migrena, Proširene vene, Hipertenzija	Flebitis, Vaskularni poremećaj, Epistaksa, Sinkopa, Venska tromboembolija (VTE), Arterijska tromboembolija (ATE)	
<b>Poremećaji probavnog sistema</b>	Mučnina	Abdominalni bol, Povraćanje, Dispepsija, Nadutost, Gastritis, Dijareja	Povećan abdomen, Gastrointestinalni poremećaj, Punoća gastrointestinalnog sistema, Hijatalna hernija, Oralna kandidijaza, Konstipacija, Suha usta	
<b>Poremećaji jetre i žuči</b>			Bol u žuči, Holecistitis	
<b>Poremećaji kože i potkožnog tkiva</b>		Akne, Pruritus, Osip	Kloazma, Ekcem, Alopecija, Akneiformni dermatitis, Suha koža, Erythema nodosum, Hipertrihoza, Kožni poremećaj, Kožne strije, Kontaktni dermatitis, Fotosenzitivni dermatitis, Kožne kvrčice	Erythema multiforme
<b>Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva</b>		Bol u leđima, Bol u ekstremitetima, Grčevi mišića		
<b>Poremećaji reproduktivnog sistema i dojki</b>	Bol u dojkama, Metroragija*, Amenoreja	Vaginalna kandidijaza, Bol u zdjelici, Povećanje dojki, Fibrocistična dojka, Krvarenje iz maternice/vaginalno krvarenje*, Genitalni iscjedak, Valunzi, Vaginitis, Menstrualni poremećaj,	Dispareunija, Vulvovaginitis, Postkoitalno krvarenje, Prijetomno krvarenje, Cista dojke, Hiperplazija dojke, Neoplazma dojke, Cervikalni polip, Atrofija endometrija, Cista jajnika, Povećanje maternice	

		Dismenoreja, Hipomenoreja, Menoragija, Vaginalna suhoća, Sumnjivi razmaz po Papanicolaou, Smanjeni libido		
<b>Opšti poremećaji i reakcije na mjestu primjene</b>		Astenija, Pojačano znojenje, Edem (generalizirani edem, periferni edem, edem lica)	Malaksalost	
<b>Pretrage</b>		Povećanje tjelesne težine	Smanjenje tjelesne težine	

\* nepravilna krvarenja obično nestanu tokom kontinuiranog liječenja

### *Opis odabranih neželjenih reakcija*

Povećani rizik od arterijskih i venskih trombotskih i tromboembolijskih događaja, uključujući infarkt miokarda, moždani udar, tranzitorni ishemijski atak, vensku trombozu i plućnu emboliju, zabilježen je kod žena koje koriste kombinovane hormonalne kontraceptive, o čemu se detaljnije govori u poglavlju 4.4.

Slijedeći ozbiljni neželjeni događaji su zabilježeni kod žena koje uzimaju kombinovane oralne kontraceptive, koji se spominju u poglavlju 4.4. "Posebna upozorenja i mjere opreza pri upotrebi":

- Venski tromboembolijski poremećaji;
- Arterijski tromboembolijski poremećaji;
- Hipertenzija;
- Tumori jetre;
- Pojavljivanje ili pogoršanje stanja čija povezanost sa primjenom kombinovanih oralnih kontraceptiva nije jasna: Crohnova bolest, ulcerozni kolitis, epilepsija, miomi maternice, porfirija, sistemski lupus eritematosus, gestacijski herpes, Sydenhamova chorea, hemolitičko-uremički sindrom, holestatska žutica;
- Kloazma;
- Akutni ili hronični poremećaji jetrene funkcije mogu zahtijevati prekid primjene kombinovanih oralnih kontraceptiva sve dok se markeri jetrene funkcije ne vrate na normalu.

Učestalost dijagnoze raka dojke je veoma blago povećana među korisnicama kombinovanih oralnih kontraceptiva. Pošto je rak dojke rijedak kod žena mlađih od 40 godina starosti, povećani broj je mali u odnosu na ukupni rizik od raka dojke. Uzročna veza sa primjenom kombinovanih oralnih kontraceptiva nije poznata. Za dodatne informacije, vidjeti poglavlja 4.3. i 4.4.

### *Interakcije*

Prodorno krvarenje i/ili neuspjeh kontracepcije mogu biti posljedica interakcija drugih lijekova (induktora enzima) sa oralnim kontraceptivima (vidjeti poglavlje 4.5.).

### *Prijavljivanje sumnje na neželjena dejstva lijeka*

Prijavljivanje sumnje na neželjena dejstva lijeka, a nakon stavljanja lijeka u promet, je od velike važnosti za formiranje kompletnije slike o bezbjedonosnom profilu lijeka, odnosno za formiranje što bolje ocjene odnosa korist/rizik pri terapijskoj primjeni lijeka.

Proces prijave sumnji na neželjena dejstva lijeka doprinosi kontinuiranom praćenju odnosa korist/rizik i adekvatnoj ocjeni bezbjedonosnog profila lijeka. Od zdravstvenih stručnjaka se traži da prijave svaku sumnju na neželjeno dejstvo lijeka direktno Agenciji za lijekove i medicinska sredstva Bosne i Hercegovine (ALMBIH). Prijava se može dostaviti:

- putem softverske aplikacije za prijavu neželjenih dejstava lijekova za humanu upotrebu (IS

- Farmakovigilansa) o kojoj više informacija možete dobiti u Glavnoj kancelariji za farmakovigilansu Agencije za lijekove i medicinska sredstva Bosne i Hercegovine (ALMBIH), ili
- putem odgovarajućeg obrasca za prijavljivanje sumnji na neželjena dejstva lijeka, koji se može pronaći na internet adresi Agencije za lijekove i medicinska sredstva Bosne i Hercegovine: [www.almbih.gov.ba](http://www.almbih.gov.ba). Popunjen obrazac se može dostaviti Agenciji za lijekove i medicinska sredstva Bosne i Hercegovine (ALMBIH) putem pošte, na adresu: Agencija za lijekove i medicinska sredstva Bosne i Hercegovine, Veljka Mladenovića bb, Banja Luka, ili elektronske pošte (na e-mail adresu: [ndl@almbih.gov.ba](mailto:ndl@almbih.gov.ba)).

#### 4.9. Predoziranje

Do sada nema nikakvih iskustava predoziranja sa lijekom YAZ. Na temelju opšteg iskustva sa kombinovanim oralnim kontraceptivima, simptomi koji se mogu pojaviti u slučaju predoziranja aktivnim tabletama su: mučnina, povraćanje i prijelomno krvarenje. Prijelomno krvarenje se može pojaviti kod djevojaka čak i prije menarhe, ukoliko slučajno uzmu lijek. Nema antidota i daljnje liječenje mora biti simptomatsko.

### 5. FARMAKOLOŠKE KARAKTERISTIKE

#### 5.1. Farmakodinamičke karakteristike

Farmakoterapijska grupa: Hormonski kontraceptivi za sistemsku primjenu; gestageni i estrogeni, fiksne kombinacije  
ATC kod: G03AA12

Pearl indeks za neuspjeh metode: 0,41 (gornja granica pouzdanosti od 95%, dvostrano: 0,85).  
Ukupni Pearl indeks (neuspjeh metode + neuspjeh pacijentice): 0,80 (gornja granica pouzdanosti od 95%, dvostrano: 1,30).

Kontracepcijski učinak lijeka YAZ se temelji na interakciji različitih faktora, od kojih su najvažniji inhibicija ovulacije i promjene u endometriju.

U tricikličnom ispitivanju inhibicije ovulacije u kojem je uspoređivana primjena tableta koje sadrže 3 mg drospirenona i 0,020 mg etinilestradiola u režimu doziranja od 24 dana i režimu doziranja od 21 dana, režim doziranja od 24 dana je bio povezan sa većom supresijom razvoja folikula. Nakon namjerno izazvanih pogrešaka u doziranju tokom trećeg ciklusa liječenja, veći postotak žena u režimu doziranja od 21 dana je pokazao aktivnost jajnika, uključujući pojavu ovulacija (escape ovulation) u poređenju sa ženama koje su imale režim doziranja od 24 dana. Aktivnost jajnika se vratila na predterapijske razine tokom postterapijskog ciklusa kod 91,8% žena koje su imale režim doziranja od 24 dana.

YAZ je kombinovani oralni kontraceptiv sa etinilestradiolom i progestogenom drospirenonom. U terapijskoj dozi, drospirenon također posjeduje antiandrogena i blaga antimineralokortikoidna svojstva. Ne posjeduje estrogenu, glukokortikoidnu i antiglukokortikoidnu aktivnost. Ovo drospirenonu daje farmakološki profil koji podsjeća na prirodni hormon progesteron.

Postoje indikacije iz kliničkih ispitivanja da blaga antimineralokortikoidna svojstva lijeka YAZ rezultiraju sa blagim antimineralokortikoidnim učinkom.

Provedena su dva multicentrična, dvostruko slijepa, randomizirana, placebom kontrolisana ispitivanja kako bi se procijenila učinkovitost i sigurnost lijeka YAZ kod žena sa umjerenim oblikom akni vulgaris.

Nakon šest mjeseci liječenja, u usporedbi sa placebom, lijek YAZ je pokazao statistički značajno veće smanjenje od 15,6% (49,3% prema 33,7%) kod upalnih lezija, 18,5% (40,6% prema 22,1%) kod neupalnih lezija i 16,5% (44,6% prema 28,1%) kod ukupnog broja lezija. Kao dodatak, veći postotak ispitanica, 11,8% (18,6% prema 6,8%), imale su ocjenu "čisto" ili "gotovo čisto" na ISGA skali (ISGA, *Investigator's*

*Static Global Assessment).*

## 5.2. Farmakokinetičke karakteristike

- Drospirenon

### Apsorpcija

Oralno primjenjeni drospirenon se brzo i skoro u potpunosti apsorbuje. Maksimalne koncentracije aktivne supstance u serumu od oko 38 ng/ml postižu se oko 1-2 sata nakon pojedinačnog uzimanja. Bioraspoloživost iznosi između 76% i 85%. Istovremeno uzimanje hrane nema utjecaja na bioraspoloživost drospirenona.

### Distribucija

Nakon oralne primjene, razine drospirenona u serumu se smanjuju sa terminalnim poluvremenom od 31 sata. Drospirenon se veže na serumski albumin, a ne veže se na globulin koji veže spolne hormone (SHBG) ili globulin koji veže kortikoide (CBG). Samo 3-5% ukupne koncentracije aktivne supstance u serumu je prisutno u obliku slobodnog steroida. Povećanje SHBG-a izazvano etinilestradiolom ne utječe na vezivanje drospirenona na serumske proteine. Srednji prividni volumen distribucije drospirenona iznosi  $3,7 \pm 1,2$  l/kg.

### Biotransformacija

Drospirenon se opsežno metabolizira nakon oralne primjene. Glavni metaboliti u plazmi su kiseli oblik drospirenona, koji nastaje otvaranjem laktonskog prstena, i 4,5-dihidro-drospirenon-3-sulfat, koji nastaje redukcijom i posljedičnom sulfatacijom. Drospirenon je također podložan oksidativnom metabolizmu koji je kataliziran sa enzimom CYP3A4.

*In vitro*, drospirenon je sposoban da slabo do umjereno inhibira enzime citohroma P450 CYP1A1, CYP2C9, CYP2C19 i CYP3A4.

### Eliminacija

Stopa metaboličkog klirensa drospirenona u serumu iznosi  $1,5 \pm 0,2$  ml/min/kg. Drospirenon se u nepromijenjenom obliku izlučuje samo u tragovima. Metaboliti drospirenona se izlučuju putem fecesa i urina u odnosu od oko 1,2 do 1,4. Poluvrijeme izlučivanja metabolita putem urina i fecesa iznosi oko 40 sati.

### Uslovi ravnotežnog stanja

Tokom ciklusa liječenja, maksimalne koncentracije drospirenona u serumu u ravnotežnom stanju od oko 70 ng/ml postižu se nakon oko 8 dana liječenja. Koncentracije drospirenona u serumu se nakupljaju uz faktor od oko 3, kao posljedica odnosa terminalnog poluvremena i intervala doziranja.

### Posebne populacije

#### *Učinak oštećenja funkcije bubrega*

Serumske razine drospirenona u ravnotežnom stanju kod žena sa blagim oštećenjem funkcije bubrega (klirens kreatinina CLcr, 50-80 ml/min) bile su usporedive sa onim kod žena sa normalnom funkcijom bubrega. Serumske razine drospirenona su bile u prosjeku 37% veće kod žena sa umjerenim oštećenjem funkcije bubrega (klirens kreatinina CLcr, 30-50 ml/min) u poređenju sa onim kod žena sa normalnom funkcijom bubrega. Liječenje drospirenonom su također dobro podnosile žene sa blagim i umjerenim oštećenjem funkcije bubrega. Liječenje drospirenonom nije pokazalo nikakav klinički značajan učinak na koncentraciju kalija u serumu.

#### *Učinak oštećenja funkcije jetre*

U ispitivanju jednokratne doze, kod ženskih dobrovoljaca sa umjerenim oštećenjem funkcije jetre oralni klirens (CL/F) je smanjen otprilike 50% u poređenju sa onim sa normalnom funkcijom jetre. Zabilježeni pad u klirensu drospirenona kod ženskih dobrovoljaca sa umjerenim oštećenjem funkcije jetre nije se prenio na vidljivu razliku u pogledu koncentracije kalija u serumu. Čak i u prisustvu dijabetesa i istovremenog liječenja sa spironolaktonom (dva faktora koji mogu predodrediti pacijenticu za hiperkalijemiju) nije zabilježeno povećanje koncentracije kalija u serumu iznad gornje granice normalnog raspona. Može se zaključiti da se drospirenon dobro podnosi kod pacijentica sa blagim ili umjerenim oštećenjem funkcije jetre (Child-Pugh B).

#### *Etničke grupe*

Nisu zabilježene klinički značajne razlike u farmakokinetici drospirenona ili etinilestradiola između Japanki i bjelkinja.

- Etinilestradiol

#### Apsorpcija

Oralno primjenjeni etinilestradiol se apsorbira brzo i u potpunosti. Maksimalne koncentracije u serumu od oko 33 pg/ml se postižu unutar 1-2 sata nakon jednokratne oralne primjene. Apsolutna bioraspoloživost kao rezultat pre-sistemske konjugacije i metabolizma prvog prolaska iznosi oko 60%. Istovremeno uzimanje hrane je smanjilo bioraspoloživost etinilestradiola kod oko 25% ispitivanih žena, dok kod drugih nije zabilježena promjena.

#### Distribucija

Razine etinilestradiola u serumu se smanjuju u dvije faze, terminalna faza dispozicije se karakteriše poluvremenom od oko 24 sata. Etinilestradiol se u velikoj mjeri, ali nespecifično veže na serumski albumin (oko 98,5%), te izaziva povećanje koncentracija SHBG-a i globulina koji veže kortikoide (CBG-a) u serumu. Određen je vidljivi volumen distribucije od oko 5 l/kg.

#### Biotransformacija

Etinilestradiol se značajno metabolizira u crijevu i jetri prvim prolazom. Etinilestradiol se primarno metabolizira aromatskom hidroksilacijom, ali nastaju razni hidroksilirani i metilirani metaboliti, i oni su prisutni kao slobodni metaboliti i kao konjugati sa glukoronidima i sulfatom. Stopa metaboličkog klirensa etinilestradiola iznosi oko 5 ml/min/kg.

*In vitro*, etinilestradiol je reverzni inhibitor enzima CYP2C19, CYP1A1 i CYP1A2, kao i inhibitor mehanizma enzima CYP3A4/5, CYP2C8 i CYP2J2.

#### Eliminacija

Etinilestradiol se ne izlučuje u nepromijenjenom obliku u nekoj značajnoj mjeri. Metaboliti etinilestradiola se izlučuju putem urina i žuči u odnosu 4:6. Poluvrijeme izlučivanja metabolita iznosi oko 1 dan.

#### Uslovi ravnotežnog stanja

Uslovi ravnotežnog stanja se postižu tokom druge polovine ciklusa liječenja i koncentracije etinilestradiola u serumu se nakupljaju uz faktor od oko 2,0 do 2,3.

### **5.3. Neklinički podaci o sigurnosti primjene**

Kod laboratorijskih životinja, učinci drospirenona i etinilestradiola su bili ograničeni na one povezane sa poznatim farmakološkim djelovanjem. Posebno, ispitivanja reprodukcije toksičnosti su otkrila embriotoksične i fetotoksične učinke kod životinja koje se smatraju specifičnim za vrstu. Pri većoj izloženosti od one kod korisnica lijeka YAZ, učinci na diferencijaciju spola su zabilježeni kod fetusa štakora, ali ne i kod majmuna. Ispitivanja procjene rizika za okoliš (ERA, *eng. environmental risk assessment*) pokazala su da etinilestradiol i drospirenon imaju potencijal za predstavljanje rizika za vodeni okoliš (vidjeti poglavlje 6.6.).

## 6. FARMACEUTSKI PODACI

### 6.1. Spisak pomoćnih supstanci

Aktivne film tablete (svijetloružičaste):

Placebo film tablete (bijelev):

*Jezgra tablete:*

Laktoza monohidrat  
Kukuruzni škrob  
Magnezijev stearat (E470b)

Laktoza monohidrat  
Mikrokristalna celuloza  
Magnezijev stearat (E470b)

*Film ovojnica tablete:*

Hipromeloza (E464)  
Talk (E553b)  
Titanijev dioksid (E171)  
Željezo oksid, crveni (E172)

Hipromeloza (E464)  
Talk (E553b)  
Titanijev dioksid (E171)

### 6.2. Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

### 6.3. Rok trajanja

5 godina.

### 6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Lijek je potrebno čuvati na temperaturi do 30°C.

### 6.5. Vrsta i sadržaj unutrašnjeg pakovanja kontejnera

Prozirni PVC/Aluminijski blister u kartonskom omotu oblika novčanika.

Veličina pakovanja: 28 tableta.

Svaki blister sadrži 24 svijetloružičaste aktivne film tablete i 4 bijele placebo film tablete.

### 6.6. Uputstva za upotrebu i rukovanje i posebne mjere za uklanjanje neiskorištenog lijeka ili otpadnih materijala koji potiču od lijeka

Ovaj lijek može predstavljati rizik za okoliš (vidjeti poglavlje 5.3.). Svaki neiskorišteni lijek ili otpadni materijal treba zbrinuti u skladu sa lokalnim zahtjevima.

### 6.7. Režim izdavanja lijeka

Lijek se izdaje na ljekarski recept.

## 7. NAZIV I ADRESA PROIZVOĐAČA:

(administrativno sjedište)

Bayer Aktiengesellschaft  
Kaiser-Wilhelm-Allee 1  
51373 Leverkusen, Njemačka

PROIZVOĐAČ GOTOVOG LIJEKA:

(mjesto puštanja lijeka u promet)

Bayer Weimar GmbH und Co. KG  
Döbereinerstrasse 20  
99427 Weimar, Njemačka

**PROIZVOĐAČ GOTOVOG LIJEKA:**

**(mjesto puštanja lijeka u promet)**

Bayer AG  
Müllerstrasse 178  
13353 Berlin, Njemačka

**NOSILAC DOZVOLE ZA STAVLJANJE GOTOVOG LIJEKA U PROMET**

Bayer d.o.o. Sarajevo  
Trg solidarnosti 2a, Sarajevo

**8. BROJ I DATUM RJEŠENJA O DOZVOLI ZA STAVLJANJE GOTOVOG LIJEKA U PROMET**

YAZ, film tableta, 24 x (3 mg + 0,02 mg) + 4 placebo: 04-07.3-2-2805/23 od 10.04.2024. godine

**9. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

13.08.2024.godine