

## REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

### 1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

YAZ 0,02 mg/3 mg comprimate filmate

### 2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

24 comprimate filmate de culoare roz-deschis:

Fiecare comprimat filmat conține etinilestradiol (sub formă de betadex clatrat) 0,020 mg și drospirenonă 3 mg.

Excipient cu efect cunoscut: lactoză 46 mg (sub formă de lactoză monohidrat 48,18 mg)

4 comprimate filmate placebo (inactive) de culoare albă:

Comprimatul nu conține substanțe active.

Excipient cu efect cunoscut: lactoză 22 mg (sub formă de lactoză monohidrat 23,21 mg)

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

### 3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat filmat

Comprimatele active sunt rotunde, biconvexe, de culoare roz-deschis, una din fețe fiind marcată cu literele “DS” într-un hexagon regulat.

Comprimatele placebo sunt rotunde, biconvexe, de culoare albă, una din fețe fiind marcată cu literele “DP” într-un hexagon regulat.

### 4. DATE CLINICE

#### 4.1 Indicații terapeutice

Contracepție orală.

Decizia de a prescrie YAZ trebuie să ia în considerare factorii de risc actuali ai fiecărei femei, în special factorii de risc de tromboembolism venos (TEV) și nivelul de risc de apariție a TEV în cazul administrării YAZ comparativ cu cel al altor contraceptive hormonale combinate (CHC), vezi pct. 4.3 și 4.4.

#### 4.2 Doze și mod de administrare

Mod de administrare: administrare orală

#### Cum se utilizează YAZ

Comprimatele trebuie administrate în fiecare zi, la aproximativ aceeași oră, dacă este necesar cu puțin lichid, în ordinea indicată pe ambalajul blisterului. Administrarea comprimatelor este continuă. Se administrează câte un comprimat zilnic, timp de 28 zile consecutiv. Fiecare ambalaj ulterior se începe în ziua succesivă

administrării ultimului comprimat din ambalajul precedent. Sângerarea de întrerupere apare, de obicei, la 2-3 zile după inițierea administrării comprimatelor placebo (din ultimul rând) și este posibil să nu se oprească înaintea începerii următorului ambalaj.

### Cum se începe tratamentul cu YAZ

- În cazul în care nu s-a utilizat anterior contracepție hormonală (în ultima lună) Administrarea comprimatelor trebuie inițiată din prima zi a ciclului menstrual natural (adică prima zi de sângerare menstruală).
- În cazul în care se trece de la un contraceptiv hormonal combinat (contraceptiv oral combinat (COC), inel vaginal sau platură transdermic)

Femeia trebuie să înceapă administrarea YAZ preferabil în ziua următoare după administrarea ultimului comprimat activ (ultimul comprimat care conține substanțe active) din COC utilizat anterior, dar nu mai târziu de ziua următoare intervalului obișnuit în care nu s-au administrat comprimate sau în care s-au administrat comprimate placebo, din cadrul tratamentului anterior cu COC. În cazul în care femeia a utilizat inel vaginal sau platură transdermic, administrarea YAZ trebuie să înceapă, de preferat, în ziua îndepărtării lor, dar nu mai târziu de data când ar fi trebuit să se efectueze următoarea aplicare.

- În cazul în care se trece de la o metodă contraceptivă numai cu progestativ (comprimat care conține numai progestativ, injecție, implant) sau de la un dispozitiv intrauterin (DIU) cu eliberare de progestativ

Femeia poate să treacă oricând de la administrarea unui comprimat care conține numai progestativ (de la un implant sau un DIU în ziua în care acesta este îndepărtat sau de la o formă injectabilă în ziua în care este programată următoarea injecție) dar, în toate aceste cazuri, se recomandă utilizarea suplimentară a unor metode contraceptive tip barieră, în primele 7 zile de la începerea administrării comprimatului.

- După un avort în primul trimestru de sarcină

Femeia poate începe imediat administrarea. Când se procedează în acest mod, pacienta nu trebuie să utilizeze metode suplimentare de contracepție.

- După naștere sau un avort în al doilea trimestru de sarcină

Se recomandă pacientelor să înceapă administrarea din ziua a 21-a până în a 28-a de la naștere sau de la un avort în trimestrul al doilea de sarcină. Atunci când se începe administrarea mai târziu, pacientelor trebuie să li se recomande utilizarea suplimentară a unei metode tip barieră, în primele 7 zile. Cu toate acestea, dacă a avut loc deja un contact sexual, trebuie exclusă prezența unei sarcini, înainte de a începe tratamentul actual cu comprimate contraceptive orale combinate sau femeia trebuie să aștepte primul ciclu menstrual.

Pentru femeile care alăptează, vezi pct. 4.6.

### Abordarea terapeutică în cazul comprimatelor omise

Comprimatele placebo din ultimul (al patrulea) rând al blisterului pot fi trecute cu vederea. Cu toate acestea, ele trebuie eliminate, pentru a se evita prelungirea neintenționată a intervalului cu comprimate placebo. Următoarea recomandare se referă numai la **comprimatele active omise**.

Dacă au trecut **mai puțin de 24 ore** de când femeia trebuia să utilizeze oricare dintre comprimate, protecția contraceptivă nu este redusă. Femeia trebuie să utilizeze comprimatul de îndată ce își aduce aminte, iar următoarele comprimate trebuie administrate la ora obișnuită.

Dacă au trecut **mai mult de 24 ore** de când femeia trebuia să utilizeze oricare dintre comprimate, protecția contraceptivă poate fi redusă. Abordarea terapeutică în cazul comprimatelor omise se poate baza pe următoarele două reguli de bază:

1. intervalul recomandat pentru comprimatele fără hormoni este de 4 zile, administrarea comprimatelor nu trebuie întreruptă niciodată pentru mai mult de 7 zile
2. pentru a realiza supresia adecvată a axului hipotalamo-hipofizo-ovarian sunt necesare 7 zile de administrare neîntreruptă a comprimatelor.

În concordanță cu aceste recomandări, în practica zilnică se recomandă următoarele măsuri:

- Zilele 1-7

Femeia trebuie să utilizeze ultimul comprimat omis imediat ce își aduce aminte, chiar dacă aceasta înseamnă să utilizeze două comprimate în același timp. Ulterior, va continua administrarea comprimatelor la ora obișnuită. În plus, în următoarele 7 zile trebuie utilizată o metodă contraceptivă tip barieră, cum este prezervativul. Dacă în cele 7 zile precedente a avut loc un contact sexual, trebuie luată în considerare posibilitatea unei sarcini. Riscul de sarcină este cu atât mai mare cu cât s-au omis mai multe comprimate și cu cât omiterea este mai aproape de perioada în care se administrează comprimate placebo.

- Zilele 8-14

Femeia trebuie să utilizeze ultimul comprimat omis imediat ce își aduce aminte, chiar dacă aceasta înseamnă să utilizeze două comprimate în același timp. Ulterior, va continua administrarea comprimatelor la ora obișnuită. Presupunând că femeia a utilizat comprimatele în mod corect în primele 7 zile care preced primul comprimat omis, nu este necesară utilizarea unor metode contraceptive suplimentare. Cu toate acestea, dacă a omis mai mult de un comprimat, pacienta trebuie sfătuită să utilizeze metode suplimentare de contracepție, timp de 7 zile.

- Zilele 15-24

Riscul reducerii eficacității este iminent, din cauza apropierii perioadei de administrare a comprimatelor placebo. Cu toate acestea, prin ajustarea schemei de administrare a comprimatelor, reducerea protecției contraceptive poate fi încă prevenită. Prin respectarea oricăreia dintre următoarele două opțiuni, nu mai este necesară utilizarea unor metode contraceptive suplimentare, cu condiția ca în cele 7 zile anterioare omiterii primului comprimat, femeia să fi utilizat toate comprimatele în mod corect. Dacă nu este cazul, trebuie să urmeze prima dintre aceste două opțiuni și, de asemenea, să utilizeze metode suplimentare de contracepție, pentru următoarele 7 zile.

1. Pacienta trebuie să utilizeze ultimul comprimat omis imediat ce își aduce aminte, chiar dacă aceasta înseamnă administrarea a două comprimate în același timp. Ulterior, va continua administrarea comprimatelor la ora obișnuită, până când sunt utilizate toate comprimatele active. Cele 4 comprimate placebo din ultimul rând trebuie aruncate. Următorul blister trebuie început imediat. Este puțin probabil ca femeia să prezinte o sângerare de întrerupere înainte de terminarea comprimatelor active din al doilea ambalaj, dar poate prezenta pete sau sângeri intermenstruale în zilele de administrare a comprimatelor.
2. De asemenea, femeia poate fi sfătuită să întrerupă administrarea comprimatelor active din blisterul utilizat în acel moment. Ulterior, ea trebuie să utilizeze comprimatele placebo din ultimul rând, timp de cel mult 4 zile, incluzând zilele în care a omis comprimate și, apoi, să continue cu următorul ambalaj cu blistere.

Dacă femeia a omis să utilizeze comprimate și nu a prezentat sângerare de întrerupere în timpul perioadei de administrare a comprimatelor placebo, trebuie luată în considerare posibilitatea unei sarcini.

## Recomandări în caz de tulburări gastrointestinale

În cazul unor tulburări gastrointestinale severe (de exemplu vărsături sau diaree), absorbția poate să nu fie completă și sunt necesare măsuri contraceptive suplimentare. Dacă vărsăturile apar într-un interval de 3-4 ore după administrarea comprimatului activ, trebuie utilizat un nou comprimat (de înlocuire), cât mai curând posibil. Dacă este posibil, noul comprimat trebuie administrat într-un interval de până la 24 ore de la ora obișnuită de administrare a comprimatelor. Dacă au trecut mai mult de 24 ore, se aplică recomandările cu privire la comprimatele omise, redată la pct. 4.2. “ Abordarea terapeutică în cazul comprimatelor omise”. Dacă femeia nu dorește să-și modifice schema normală de administrare a comprimatelor, trebuie să utilizeze un comprimat(e) suplimentar(e) dintr-un alt blister.

## Cum se amână apariția sângerării de întrerupere

Pentru a întârzia apariția sângerării menstruale, femeia trebuie să continue cu un blister YAZ, dintr-o altă cutie, fără să utilizeze comprimatele placebo din ambalajul utilizat în acel moment. Amânarea se poate face cât timp dorește, până la terminarea comprimatelor active din al doilea blister. În acest timp, femeia poate prezenta sângerări intermenstruale sau pete. Ulterior, este reluată administrarea obișnuită YAZ, după perioada în care se administrează comprimate placebo.

Pentru a schimba apariția sângerării menstruale în altă zi a săptămânii, diferită de cea obișnuită conform schemei curente de administrare a comprimatelor, femeia poate fi sfătuită să reducă perioada următoare de administrare a comprimatelor placebo cu numărul de zile dorit. Cu cât este mai scurtă această perioadă, cu atât este mai mare riscul ca femeia să nu prezinte sângerare de întrerupere și va prezenta sângerări intermenstruale și pete în timpul administrării blisterului următor (așa cum se întâmplă și când se întârzie apariția sângerării menstruale).

## Informații suplimentare privind grupele speciale de pacienți

### *Populație pediatrică*

YAZ este indicat doar după debutul menarhei.

### *Paciente vârstnice*

YAZ nu este indicat după menopauză.

### *Paciente cu insuficiență hepatică*

YAZ este contraindicat la femeile cu boală hepatică severă. Vezi de asemenea pct. 4.3 și 5.2.

### *Paciente cu insuficiență renală*

YAZ este contraindicat la femeile cu insuficiență renală severă sau insuficiență renală acută. Vezi de asemenea pct. 4.3 și 5.2.

## 4.3 Contraindicații

Contraceptivele hormonale combinate (CHC) nu trebuie utilizate în situațiile clinice menționate mai jos. În cazul în care oricare dintre aceste tulburări apare pentru prima dată în timpul utilizării contraceptivelor hormonale combinate, administrarea medicamentului trebuie întreruptă imediat.

- Prezența sau riscul de tromboembolism venos (TEV)
  - Tromboembolism venos – TEV prezent (tratată cu anticoagulante) sau în antecedente (de exemplu, tromboză venoasă profundă [TVP] sau embolie pulmonară [EP])
  - Predispoziție cunoscută, ereditară sau dobândită, pentru tromboembolism venos, cum sunt rezistența la PCA [proteina C activată], (inclusiv factorul V Leiden), deficitul de antitrombină III, deficitul de proteina C, deficitul de proteină S
  - Intervenție chirurgicală majoră cu imobilizare prelungită (vezi pct. 4.4)
  - Risc crescut de tromboembolism venos din cauza prezenței de factori de risc multipli (vezi pct. 4.4)

- Prezența sau riscul de tromboembolism arterial (TEA)
  - Tromboembolismul arterial – tromboembolism arterial prezent, antecedente de tromboembolism arterial (de exemplu, infarct miocardic) sau o afecțiune prodromală (de exemplu, angină pectorală)
  - Boală cerebrovasculară – accident vascular cerebral prezent, antecedente de accident vascular cerebral sau o afecțiune prodromală (de exemplu, atac ischemic tranzitor (AIT))
  - Predispoziție cunoscută, ereditară sau dobândită, pentru tromboembolism arterial, cum sunt hiperhomocisteinemia sau anticorpii antifosfolipidici (anticorpi anticardiolipinici, anticoagulant lupic)
  - Antecedente de migrenă cu simptome neurologice focale
  - Risc crescut de tromboembolism arterial din cauza prezenței de factori de risc multipli (vezi pct. 4.4) sau a prezenței unui factor de risc grav, cum ar fi:
    - diabetul zaharat cu simptome vasculare
    - hipertensiunea arterială severă
    - dislipoproteinemie severă
  - Boală hepatică severă prezentă sau în antecedente, atât timp cât testele funcției hepatice nu au revenit la valori normale
  - Insuficiență renală severă sau insuficiență renală acută
  - Tumori hepatice (benigne sau maligne) prezente sau în antecedente
  - Tumori maligne dependente de hormoni sexuali diagnosticate sau suspectate (de exemplu tumori ale organelor genitale sau ale sânilor)
  - Sângerări vaginale de etiologie necunoscută
  - Hipersensibilitate la substanțele active sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

YAZ este contraindicat pentru administrarea concomitentă cu medicamentele care conțin ombitasvir/paritaprevir/ritonavir și dasabuvir, medicamente care conțin glecaprevir/pibrentasvir sau sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir (vezi pct. 4.5).

#### 4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

În cazul prezenței oricăreia dintre afecțiunile sau a oricăruia dintre factorii de risc menționați mai jos, trebuie discutat cu femeia respectivă dacă este adecvată administrarea YAZ.

În eventualitatea agravării sau a apariției pentru prima dată a oricăreia dintre aceste afecțiuni sau a oricăruia dintre factorii de risc, femeia trebuie sfătuită să contacteze medicul pentru a se stabili dacă trebuie oprită utilizarea YAZ.

Utilizarea CHC trebuie întreruptă în caz de tromboembolism venos sau arterial suspectat sau confirmat. Dacă se inițiază terapie anticoagulantă, se impune inițierea unei metode alternative adecvate de contracepție din cauza teratogenității terapiei anticoagulante (cumarinice).

- Tulburări circulatorii

#### Riscul de tromboembolism venos (TEV)

Utilizarea oricărui contraceptiv hormonal combinat determină creșterea riscului de tromboembolism venos (TEV) comparativ cu situațiile în care nu se administrează niciun astfel de contraceptiv. **Medicamentele care conțin levonorgestrel, norgestimat sau noretisteron sunt asociate cu cel mai scăzut risc de TEV. Alte medicamente, cum este YAZ, pot prezenta un nivel de risc de până la două ori mai mare decât acesta. Decizia de a utiliza orice alt medicament decât unul dintre cele cu cel mai scăzut risc de TEV trebuie luată numai după o discuție purtată cu femeia respectivă, pentru a se asigura că aceasta înțelege riscul de TEV asociat cu YAZ, modul în care factorii săi de risc curenți influențează acest risc și că riscul său de TEV este cel mai crescut în primul an de utilizare pentru prima dată. De asemenea, există dovezi că**

**riscul este crescut atunci când administrarea CHC este reinițiată după o pauză de utilizare de 4 săptămâni sau mai mult.**

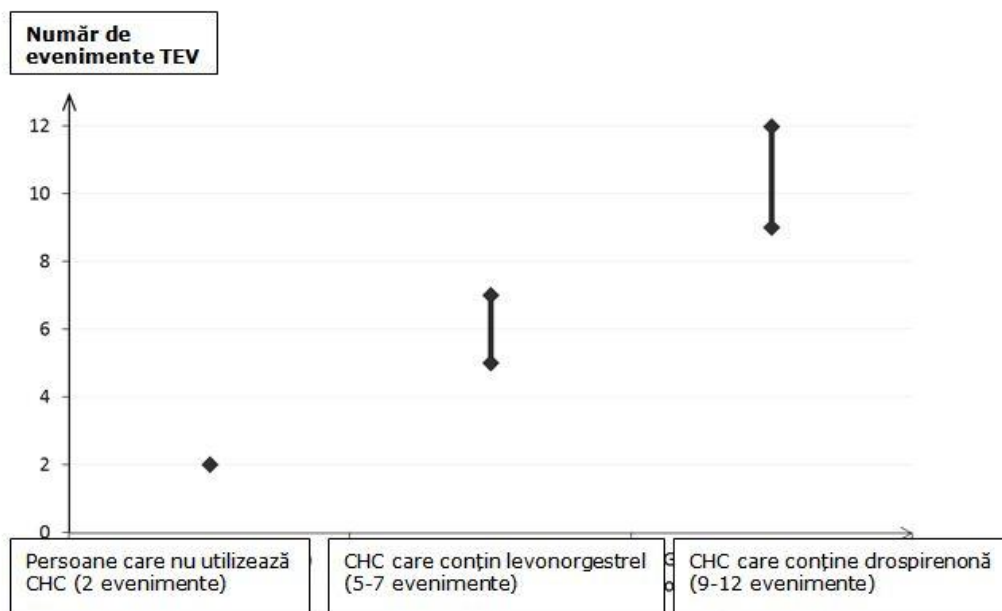
Dintre femeile care nu utilizează un CHC și nu sunt gravide, la aproximativ 2 din 10000 va apărea TEV în decurs de un an. Cu toate acestea, la orice femeie riscul poate fi mult mai crescut, în funcție de factorii săi de risc coexistenți (vezi mai jos).

Se estimează<sup>1</sup> că din 10000 femei care utilizează un CHC care conține drospirenonă, la un număr cuprins între 9 și 12 femei va apărea TEV în decurs de un an; aceasta comparativ cu aproximativ 6<sup>2</sup> femei dintre cele care utilizează un CHC care conține levonorgestrel.

În ambele cazuri, numărul de apariții TEV în decursul unui an este mai mic decât numărul preconizat la femei în timpul sarcinii sau în perioada post-partum.

În 1-2% din cazuri, TEV poate fi letal.

**Număr de evenimente de TEV la 10000 femei în decurs de un an**



Extrem de rar s-a raportat apariția trombozei la nivelul altor vase de sânge, de exemplu venele și arterele hepatice, mezenterice, renale, sau retiniene, la utilizatoarele de CHC.

### Factori de risc de TEV

Riscul de complicații aferente tromboembolismului venos la utilizatoarele de CHC poate crește substanțial la o femeie cu factori de risc suplimentari, în special dacă există factori de risc multipli (vezi tabelul).

YAZ este contraindicat dacă o femeie prezintă factori de risc multipli care determină prezența unui risc crescut de tromboembolism venos pentru aceasta (vezi pct. 4.3). Dacă o femeie prezintă mai mult de un factor de risc, este posibil ca suma factorilor individuali să fie mai mică decât creșterea riscului - în acest caz, trebuie luat în considerare riscul total de TEV pentru aceasta. Dacă se consideră că riscurile depășesc beneficiile, nu trebuie prescris un CHC (vezi pct. 4.3).

<sup>1</sup> Aceste incidențe au fost estimate din totalitatea datelor din studii epidemiologice, utilizând nivelurile de risc relativ pentru diferite produse, comparate cu CHC care conțin levonorgestrel.

<sup>2</sup> Punctul de mijloc al intervalului de 5-7 din 10000 FA, pe baza riscului relativ pentru CHC care conțin levonorgestrel comparativ cu riscul în cazul neutilizării, de 2,3-3,6

**Tabel: Factori de risc de TEV**

Factor de risc	Observație
Obezitate (indice de masă corporală peste 30 kg/m <sup>2</sup> )	Riscul crește substanțial odată cu creșterea IMC. Este deosebit de important de luat în considerare dacă sunt prezenți și alți factori de risc.
Imobilizare prelungită, intervenție chirurgicală majoră, orice fel de intervenție chirurgicală la nivelul picioarelor sau al pelvisului sau traumatism major	În aceste situații se recomandă întreruperea utilizării contraceptivului oral (în cazul intervenției chirurgicale de elecție cu cel puțin patru săptămâni înainte) și nereluarea acesteia până la două săptămâni după reluarea completă a mobilizării. Trebuie utilizată o altă metodă contraceptivă pentru a evita apariția unei sarcini nedorite. Trebuie luat în considerare tratamentul antitrombotic dacă nu a fost întreruptă în prealabil utilizarea YAZ.
Notă: imobilizarea temporară din cauza unei deplasări pe calea aerului > 4 ore poate reprezenta, de asemenea, un factor de risc de TEV, în special la femeile cu alți factori de risc	
Prezența antecedentelor heredocolaterale (de exemplu, tromboembolism venos prezent vreodată la un frate/o soră sau la vreunul dintre părinți, în special la o vârstă relativ tânără, înainte de vârsta de 50 de ani).	Dacă se suspectează o predispoziție ereditară, femeia trebuie trimisă la un specialist pentru recomandări înainte de a se decide în legătură cu utilizarea oricărui CHC.
Alte afecțiuni medicale asociate cu TEV	Cancer, lupus eritematos sistemic, sindrom hemolitic uremic, boală intestinală inflamatorie cronică (boală Crohn sau colită ulcerativă) și anemie falciformă
Înaintarea în vârstă	În special vârsta peste 35 de ani

Nu există un consens legat de rolul posibil al venelor varicoase și al tromboflebitei superficiale în ceea ce privește debutul sau progresia trombozei venoase.

Trebuie luat în considerare riscul crescut de tromboembolism în timpul sarcinii și în special în perioada puerperală de 6 săptămâni (pentru informații privind „Sarcina și alăptarea” vezi pct. 4.6; vezi de asemenea graficul anterior).

### **Simptomele TEV (tromboză venoasă profundă și embolie pulmonară)**

În eventualitatea apariției simptomelor, femeile trebuie sfătuite să solicite asistență medicală imediată și să informeze profesionistul din domeniul sănătății că iau un CHC.

Simptomele trombozei venoase profunde (TVP) pot include:

- umflare unilaterală a membrului inferior și/sau a piciorului sau de-a lungul unei vene a membrului inferior;
- durere sau sensibilitate la nivelul membrului inferior, care este posibil să fie resimțită numai în ortostatism sau în timpul mersului,
- senzație crescută de căldură la nivelul membrului inferior afectat; înroșirea sau modificare a culorii tegumentului de la nivelul membrului inferior.

Simptomele de embolie pulmonară (EP) pot include:

- debut brusc al senzației de lipsă de aer sau al unei respirații rapide;
- tuse bruscă, care poate fi însoțită de hemoptizie;

- durere toracică ascuțită;
- vertij sau amețeală severă;
- ritm cardiac rapid sau neregulat.

Unele dintre aceste simptome (de exemplu „senzația de lipsă de aer”, „tusea”) sunt nespecifice și pot fi interpretate greșit ca aparținând unor evenimente mai frecvente sau mai puțin severe (de exemplu, infecții de tract respirator).

Alte semne de ocluzie vasculară pot include: durere bruscă, umflare și colorare ușoară spre albastru a unei extremități.

Dacă ocluzia apare la nivelul ochiului, simptomele pot varia de la încețoșarea nedureroasă a vederii, care poate progresa spre pierderea vederii. Uneori, pierderea vederii poate apărea aproape imediat.

### Riscul de tromboembolism arterial (TEA)

Studiile epidemiologice au evidențiat, de asemenea, asocierea utilizării CHC cu un risc crescut de tromboembolism arterial (infarct miocardic) sau accident cerebrovascular (de exemplu, atac ischemic tranzitor, accident vascular cerebral). Evenimentele tromboembolice arteriale pot fi letale.

### Factori de risc de TEA

Riscul de complicații tromboembolice arteriale sau de accident cerebrovascular la utilizatoarele de CHC crește la femeile cu factori de risc (vezi tabelul). YAZ este contraindicat dacă o femeie prezintă un factor de risc grav sau factori de risc multipli pentru TEA, care determină prezența unui risc crescut de tromboză arterială pentru aceasta (vezi pct. 4.3). Dacă o femeie prezintă mai mult de un factor de risc, este posibil ca suma factorilor individuali să fie mai mică decât creșterea riscului - în acest caz, trebuie luat în considerare riscul total pentru aceasta. Dacă se consideră că riscurile depășesc beneficiile, nu trebuie prescris un CHC (vezi pct. 4.3).

**Tabel: Factori de risc de TEA**

Factor de risc	Observație
Înaintarea în vârstă	În special vârsta peste 35 ani
Fumatul	Femeile trebuie sfătuite să nu fumeze dacă doresc să utilizeze un CHC. Femeile cu vârsta peste 35 ani care continuă să fumeze trebuie sfătuite cu insistență să utilizeze o metodă contraceptivă diferită.
Hipertensiunea arterială	
Obezitate (indice de masă corporală peste 30 kg/m <sup>2</sup> )	Riscul crește substanțial odată cu creșterea IMC. Deosebit de important la femeile cu factori de risc suplimentari
Prezența antecedentelor heredocolaterale (de exemplu, tromboembolism arterial prezent vreodată la un frate/o soră sau la vreunul dintre părinți, în special la o vârstă relativ tânără, înainte de vârsta de 50 ani).	Dacă se suspectează o predispoziție ereditară, femeia trebuie trimisă la un specialist pentru recomandări înainte de a se decide în legătură cu utilizarea oricărui CHC
Migrenă	O creștere a frecvenței sau severității migrenei în timpul utilizării CHC (care poate reprezenta un prodrom al unui eveniment cerebrovascular) poate reprezenta un motiv pentru întreruperea imediată a utilizării acestuia
Alte afecțiuni medicale asociate cu evenimente adverse de natură vasculară	Diabetul zaharat, hiperhomocisteinemia, cardiopatia valvulară și fibrilația atrială, dislipoproteinemia și lupusul eritematos sistemic.



## Simptome de TEA

În eventualitatea apariției de simptome, femeile trebuie sfătuite să solicite asistență medicală imediată și să informeze profesionistul din domeniul sănătății că iau un CHC.

Simptomele de accident cerebrovascular pot include:

- amorțire sau slăbiciune bruscă la nivelul feței, brațului sau piciorului, în special pe o parte a corpului;
- apariția bruscă de probleme la mers, amețală, pierderea echilibrului sau coordonării;
- apariția bruscă a confuziei, a problemelor de vorbire sau de înțelegere;
- apariția bruscă a problemelor de vedere la unul sau ambii ochi;
- cefalee bruscă, severă sau prelungită, fără cauză cunoscută;
- pierderea cunoștinței sau leșin, cu sau fără convulsii.

Simptomele temporare sugerează că evenimentul este un atac ischemic tranzitor (AIT).

Simptomele infarctului miocardic (IM) pot include:

- durere, disconfort, presiune, greutate, senzație de constricție sau de plenitudine la nivelul toracelui, brațului sau sub stern;
- senzație de disconfort care radiază spre spate, maxilar, gât, braț, stomac;
- senzație de suprasățietate, indigestie sau sufocare;
- transpirație, greață, vărsături sau amețală;
- slăbiciune extremă, anxietate sau lipsă de aer;
- ritm cardiac rapid sau neregulat.

- Tumori

În unele studii epidemiologice s-a raportat un risc crescut de neoplasm cervical la femeile care utilizează contraceptive orale combinate timp îndelungat (> 5 ani), dar persistă o controversă cu privire la gradul în care acest risc poate fi influențat de către comportamentul sexual și de alți factori, cum este papilomavirusul uman (HPV).

O meta-analiză a 54 studii epidemiologice a arătat că există o creștere ușoară a riscului relativ (RR = 1,24) de neoplasm mamar diagnosticat, la femeile care utilizează contraceptive orale combinate în mod curent. Riscul crescut dispare treptat, în decurs de 10 ani de la întreruperea utilizării contraceptivelor orale combinate. Deoarece neoplasmul mamar este rar la femeile cu vârsta sub 40 de ani, la femeile care utilizează în mod curent sau au utilizat recent contraceptive orale combinate, numărul crescut de cazuri de neoplasm mamar diagnosticat este mic în comparație cu riscul general de neoplasm mamar. Aceste studii nu furnizează dovezi privind cauzalitatea. Modelul observat de creștere a riscului se poate datora unui diagnostic precoce al neoplasmului mamar la femeile care utilizează contraceptive orale combinate, efectelor biologice ale contraceptivelor orale combinate sau unei asocieri a ambelor cauze. Neoplasmul mamar diagnosticat la femeile care au utilizat vreodată contraceptive orale combinate tinde să fie mai puțin avansat din punct de vedere clinic, în comparație cu cazurile de neoplasm diagnosticat la femeile care nu au utilizat niciodată contraceptive orale combinate.

În cazuri rare, la femeile care utilizează contraceptive orale combinate s-au raportat tumori hepatice benigne și mult mai rar, tumori hepatice maligne. În cazuri izolate, aceste tumori au provocat hemoragii intra-abdominale care au pus viața în pericol. La femeile care utilizează contraceptive orale combinate, o tumoră hepatică trebuie luată în considerare în cadrul diagnosticului diferențial, atunci când apar dureri severe în etajul abdominal superior, hepatomegalie sau semne de hemoragie intra-abdominală.

Riscul de neoplasm endometrial și ovarian este redus atunci când se utilizează contraceptive orale combinate cu doze mai mari (50 µg etinilestradiol). Rămâne de confirmat dacă această situație este valabilă, de asemenea, în cazul contraceptivelor orale combinate cu doze mai mici.

- Alte afecțiuni

Componenta progestogenă a YAZ este un antagonist de aldosteron cu proprietăți de economisire a potasiului. În cele mai multe cazuri, nu se prevăd creșteri ale potasemiei. Cu toate acestea, într-un studiu clinic, în timpul administrării de drospirenonă, la unele paciente cu insuficiență renală ușoară sau moderată și care utilizau concomitent medicamente care economisesc potasiu, s-au produs creșteri ușoare, dar ne semnificative, ale potasemiei. În consecință, se recomandă verificarea concentrațiilor plasmatiche ale potasiului în timpul primului ciclu de tratament, la pacientele care prezintă înaintea tratamentului insuficiență renală și valori ale potasemiei la limita superioară a intervalului de referință, mai ales în timpul utilizării concomitente de medicamente care economisesc potasiu. A se vedea, de asemenea, pct. 4.5.

Femeile cu hipertrigliceridemie sau cu antecedente heredocolaterale de acest tip, pot prezenta un risc crescut de pancreatită în timpul utilizării contraceptivelor orale combinate.

Cu toate că s-au raportat creșteri ușoare ale tensiunii arteriale la femeile care utilizează contraceptive orale combinate, creșterile relevante din punct de vedere clinic sunt rare. Numai în aceste cazuri rare se justifică întreruperea imediată a utilizării contraceptivelor orale combinate. Dacă, în timpul utilizării contraceptivelor orale combinate, în condițiile hipertensiunii arteriale preexistente, valorile tensiunii arteriale constant crescute sau creșterea semnificativă a tensiunii arteriale nu răspund în mod adecvat la tratamentul antihipertensiv, administrarea contraceptivelor orale combinate trebuie întreruptă. Atunci când se consideră necesar, utilizarea contraceptivelor orale combinate poate fi reluată, dacă prin tratament antihipertensiv se poate obține normalizarea tensiunii arteriale.

S-a raportat faptul că următoarele afecțiuni pot să apară sau se pot agrava atât în timpul sarcinii, cât și al utilizării contraceptivelor orale combinate, dar nu există o dovadă clară privind asocierea cu utilizarea contraceptivelor orale combinate: icter și/sau prurit colestatic, litiază biliară, porfirie, lupus eritematos sistemic, sindrom hemolitic uremic, coreea Sydenham, herpes gestațional, pierdere a auzului în legătură cu otoscleroza.

Estrogenii exogeni pot induce sau exacerba simptomele de angioedem ereditar sau dobândit.

Tulburările acute sau cronice ale funcțiilor hepatice pot necesita întreruperea utilizării contraceptivelor orale combinate, până când markerii funcțiilor hepatice revin la valori normale. Reapariția icterului colestatic și/sau a pruritului determinat de colestază, apărute anterior în timpul sarcinii sau al utilizării anterioare de steroizi sexuali necesită întreruperea contraceptivelor orale combinate.

Deși contraceptivele orale combinate pot avea efect asupra rezistenței periferice la insulină și toleranței la glucoză, nu există nicio dovadă privind necesitatea modificării schemei de tratament la pacientele cu diabet zaharat, care utilizează contraceptive orale combinate cu doze mici (care conțin < 0,05 mg etinilestradiol). Cu toate acestea, femeile cu diabet zaharat trebuie supravegheate cu atenție, în special în prima fază a utilizării contraceptivelor orale combinate.

În timpul utilizării contraceptivelor orale combinate au fost raportate agravări ale epilepsiei, bolii Crohn și colitei ulceroase.

Stările depresive și depresia sunt reacții adverse bine cunoscute ale utilizării contraceptivelor hormonale (vezi pct. 4.8). Depresia poate fi gravă și este un factor de risc bine cunoscut pentru comportament suicidar și suicid. Femeile trebuie sfătuite să se adreseze medicului în caz de schimbări de dispoziție și de simptome depresive, inclusiv la scurt timp după inițierea tratamentului.

Ocazional poate să apară cloasma, în special la femeile cu antecedente de cloasmă gravidică. Femeile cu predispoziție pentru cloasmă trebuie să evite expunerea la soare sau radiații ultraviolete, în timpul administrării contraceptivelor orale combinate.

Fiecare comprimat filmat de culoare roz-deschis din acest medicament conține lactoză 46 mg iar fiecare comprimat filmat de culoare albă conține 22 mg. Pacientele cu afecțiuni ereditare rare de intoleranță la galactoză, deficit de lactază Lapp sau malabsorbție de glucoză-galactoză, care urmează un regim dietetic fără lactoză, trebuie să ia în considerare această cantitate.

### **Examinare medicală/consult medical**

Înainte de inițierea sau reinstituirea utilizării YAZ, trebuie efectuată o anamneză completă (incluzând antecedente heredo-colaterale) și trebuie exclusă prezența unei sarcini. Trebuie măsurată tensiunea arterială și trebuie efectuat examenul fizic ghidat de contraindicații (vezi pct. 4.3) și atenționări (vezi pct. 4.4). Este important să se atragă atenția femeii asupra informațiilor despre tromboza venoasă sau arterială, inclusiv riscul YAZ comparativ cu al altor CHC, simptomele de TEV și TEA, factorii de risc cunoscuți și ce trebuie să facă în eventualitatea suspectării unei tromboze.

De asemenea, femeia trebuie instruită să citească cu atenție prospectul și să respecte recomandările furnizate. Frecvența și natura examinărilor trebuie să se bazeze pe recomandările din ghidurile terapeutice și trebuie să fie adaptate pentru fiecare femeie în parte.

Femeile trebuie informate că medicamentele contraceptive hormonale nu oferă protecție împotriva infecției cu HIV (SIDA) și a altor boli cu transmitere sexuală.

### **Eficacitate redusă**

Eficacitatea contraceptivelor orale combinate poate fi redusă, de exemplu, în cazul omiterii comprimatelor active (vezi pct. 4.2), tulburărilor gastrointestinale prezente în timpul administrării comprimatelor active (vezi pct. 4.2) sau tratamentului medicamentos concomitent (vezi pct. 4.5).

### **Control redus al ciclului menstrual**

Similar tuturor contraceptivelor orale combinate, pot să apară sângerări neregulate (pete sau sângerări intermenstruale), în special în cursul primelor luni de utilizare. În consecință, evaluarea medicală a oricăror sângerări menstruale neregulate este semnificativă doar după un interval de adaptare, de aproximativ trei cicluri.

Dacă sângerările neregulate persistă sau apar după cicluri menstruale anterior regulate, trebuie luate în considerare cauze ne hormonale și sunt indicate măsuri adecvate de diagnostic, care să excludă prezența tumorilor maligne sau a sarcinii. Acestea pot include chiuretajul biopsic.

La unele femei, sângerarea de întrerupere poate să nu apară în timpul fazei de administrare a comprimatelor placebo. Dacă contraceptivele orale combinate au fost utilizate conform recomandărilor descrise la pct. 4.2, este puțin probabil ca femeia să fie gravidă. Cu toate acestea, dacă contraceptivele orale combinate nu au fost administrate în conformitate cu aceste recomandări, înainte ca prima sângerare de întrerupere să fie absentă sau dacă sunt absente două sângerări de întrerupere, trebuie exclusă existența unei sarcini, înainte de a continua utilizarea contraceptivelor orale combinate.

## **4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune**

Notă: Pentru identificarea interacțiunilor posibile, trebuie consultate informațiile privind prescrierea altor medicamente administrate concomitent.

- **Efectul altor medicamente asupra YAZ**

Interacțiunile pot apărea cu medicamente care induc enzimele microzomale, ceea ce poate determina creșterea clearance-ului hormonilor sexuali și poate determina sângerare de întrerupere și/sau eșecul efectului contraceptiv.

## Gestionarea

Inducția enzimatică poate fi observată după câteva zile de tratament. Inducția enzimatică maximă este observată în general în câteva săptămâni. După oprirea tratamentului, aceasta poate fi menținută pentru aproximativ 4 săptămâni.

### Tratamentul de scurtă durată

Femeile care urmează un tratament cu medicamente inductoare enzimaticice trebuie să folosească temporar o metodă de barieră sau altă metodă de contracepție adițional față de COC. Metoda de barieră trebuie utilizată pe toată durata tratamentului medicamentos concomitent și timp de 28 zile după întreruperea acestuia. Dacă tratamentul medicamentos depășește sfârșitul comprimatelor active din cutia de COC, comprimatele placebo trebuie aruncate și următoarea cutie de COC trebuie începută imediat.

### Tratamentul de lungă durată

La femeile care urmează un tratament pe termen lung cu substanțe active inductoare enzimaticice hepatice, se recomandă o altă metodă contraceptivă sigură, non-hormonală.

În literatura de specialitate au fost raportate următoarele interacțiuni.

*Substanțe care cresc clearance-ul COC (diminuarea eficacității COC prin inducție enzimatică), de exemplu:* barbiturice, bosentan, carbamazepină, fenitoină, primidonă, rifampicină și medicația anti-HIV ritonavir, nevirapina și efavirenz, și posibil, de asemenea, felbamat, griseofulvina, oxcarbazepina, topiramata și produse pe bază de sunătoare (*Hypericum perforatum*).

### *Substanțe cu efecte variabile asupra clearance-ului COC:*

Atunci când sunt administrate concomitent cu COC, multe combinații ale inhibitorilor proteazei HIV și inhibitorii non-nucleozidici ai revers transcriptazei, incluzând combinațiile cu inhibitori ai HCV pot crește sau scădea concentrațiile plasmatice ale estrogenilor sau progestogenilor. Efectul net al acestor schimbări poate fi relevant din punct de vedere clinic în unele cazuri.

Prin urmare, informațiile referitoare la prescrierea concomitentă de medicamente anti HIV/HCV trebuie consultate în scopul identificării potențialelor interacțiuni și a identificării oricăror recomandări relevante. În cazul oricărui dubiu, femeile care urmează un tratament cu inhibitori proteazici sau inhibitori non-nucleozidici ai revers transcriptazei trebuie să folosească o metodă de barieră contraceptivă suplimentară.

### *Substanțe care scad clearance-ul COC (inhibitori enzimatici):*

Relevanța clinică a potențialelor interacțiuni cu inhibitorii enzimatici rămâne necunoscută.

Administrarea concomitentă de inhibitori puternici ai CYP3A4 poate crește concentrațiile plasmatice de estrogen sau de progestogen sau ambele.

Într-un studiu cu doze multiple, în care s-a administrat combinația de drospirenonă (3 mg/zi)/etinilestradiol (0,02 mg/zi), administrarea concomitentă de inhibitor puternic al CYP3A4 ketoconazol timp de 10 zile a crescut AUC (0-24h) de 2,7 ori pentru drospirenonă și, respectiv, de 1,4 ori pentru etinilestradiol.

Dozele de etoricoxib de 60 mg până la 120 mg/zi s-au dovedit a crește concentrațiile plasmatice ale etinilestradiol de 1,4 ori până la 1,6 ori, respectiv atunci când au fost administrate concomitent cu un contraceptiv hormonal combinat care conține 0,035 mg etinilestradiol.

- Efectul YAZ asupra altor medicamente

COC pot influența metabolizarea altor substanțe active. În consecință, concentrațiile plasmatice și tisulare pot fie să crească (de exemplu ciclosporina), fie să scadă (de exemplu lamotrigina).

Pe baza studiilor *in vivo* privind interacțiunile, efectuate la voluntare, utilizând omeprazol, simvastatină sau midazolam ca indicatori de substrat, este improbabilă interacțiunea relevantă clinic a drospirenonei, în doză de 3 mg, cu metabolizarea, mediată de citocromul P450, a altor substanțe active.

Datele clinice sugerează că etinilestradiol inhibă clearance-ul substraturilor CYP1A2, ceea ce duce la o creștere slabă (de exemplu, teofilina) sau moderată (de exemplu, tizanidina) a concentrației lor plasmatică.

- Interacțiuni farmacodinamice

În cadrul studiilor clinice efectuate la pacienți tratați pentru infecții cu virusul hepatitei C (VHC) cu medicamente care conțin ombitasvir/paritaprevir/ritonavir și dasabuvir, împreună cu sau fără ribavirin, creșteri ale valorilor transaminazelor (ALAT) de peste 5 ori limita superioară a normalului (LSN) au apărut semnificativ mai frecvent la femeile care utilizau medicamente care conțin etinilestradiol, cum sunt contraceptive hormonale combinate (CHC). În plus, și la pacienții la care se administrează glecaprevir/pibrentasvir sau sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir, au fost observate creșteri ale ALAT la femeile care utilizează medicamente care conțin etinilestradiol, cum sunt CHC (vezi pct. 4.3).

Ca urmare, utilizatoarele de YAZ trebuie să treacă la o metodă alternativă de contracepție (de exemplu, contracepție numai cu progestogen sau metode non-hormonale) înainte de a începe tratamentul cu aceste regimuri terapeutice combinate. Administrarea YAZ poate fi reluată după două săptămâni de la terminarea tratamentului cu aceste regimuri terapeutice combinate.

La pacientele fără insuficiență renală, utilizarea concomitentă a drospirenonei și inhibitorilor ECA sau a AINS nu a demonstrat un efect semnificativ asupra potasemiei. Cu toate acestea, nu s-a studiat utilizarea concomitentă a YAZ cu antagoniștii aldosteronului sau cu diureticele care economisesc potasiu. În acest caz, în timpul primului ciclu de tratament, trebuie măsurată potasemia. A se vedea, de asemenea, pct. 4.4.

- Alte forme de interacțiuni

#### *Analize de laborator*

Utilizarea steroizilor contraceptivi poate influența rezultatele anumitor analize de laborator, incluzând parametrii biochimici ai funcției hepatice, tiroidiene, adrenale și renale, concentrațiile plasmatică ale proteinelor (transportoare), de exemplu globulina care leagă corticosteroizii și fracțiunile lipidice/lipoproteice, parametrii metabolismului glucidic, parametrii coagulării și ai fibrinolizei. În general, modificările se mențin în limitele valorilor normale. Drospirenona determină o creștere a activității reninei plasmatică și aldosteronului plasmatic, din cauza activității sale antiminerlocorticoide slabe.

## **4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea**

### Sarcina

Administrarea YAZ nu este indicată în timpul sarcinii.

Dacă în timpul utilizării YAZ, este diagnosticată o sarcină, trebuie întreruptă imediat administrarea medicamentului. Studii epidemiologice extinse nu au evidențiat niciun risc crescut de malformații la naștere la copiii ai căror mame au utilizat contraceptive orale combinate înaintea sarcinii și niciun efect teratogen în cazul în care contraceptivele orale combinate au fost administrate, în mod inadecvat, în timpul sarcinii.

Studiile efectuate la animale au demonstrat reacții adverse în timpul sarcinii și alăptării (vezi pct. 5.3). Pe baza acestor date obținute la animale, reacțiile adverse cauzate de acțiunea hormonală a substanțelor active nu pot fi excluse. Cu toate acestea, experiența generală cu utilizarea contraceptivelor orale combinate în timpul sarcinii nu a furnizat dovezi privind prezența reacțiilor adverse la om.

Datele disponibile cu privire la utilizarea YAZ în timpul sarcinii sunt prea limitate pentru a permite stabilirea unor concluzii cu privire la efectele negative ale YAZ asupra sarcinii, sănătății fătului sau nou-născutului. Până în prezent, nu sunt disponibile date epidemiologice relevante.

Riscul crescut de TEV trebuie luat în considerare la reînceperea utilizării YAZ în perioada post partum (vezi pct. 4.2 și 4.4).

### Alăptarea

Alăptarea poate fi influențată de contraceptivele orale combinate, deoarece acestea pot reduce cantitatea și pot modifica compoziția laptelui matern. În consecință, în general, utilizarea contraceptivelor orale combinate nu trebuie recomandată, până când mama care alăptează a înțărcat complet copilul. În timpul utilizării contraceptivelor orale combinate, cantități mici de steroizi contraceptivi și/sau metabolizi ai acestora pot fi eliminați în laptele matern. Aceste cantități pot afecta copilul.

### Fertilitatea

YAZ este indicat pentru prevenirea sarcinii. Pentru informații legate de fertilitate, a se vedea pct 5.1.

## **4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje**

Nu s-au efectuat studii privind efectele asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje. La femeile care utilizează contraceptive orale combinate nu s-au observat efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje.

## **4.8 Reacții adverse**

Pentru reacții adverse serioase observate la utilizatoarele COC vezi de asemenea punctul 4.4  
În timpul utilizării YAZ s-au raportat următoarele reacții adverse la medicament:

Tabelul de mai jos raportează reacțiile adverse, în funcție de clasificarea MedDRA pe aparate, sisteme și organe (Clasificarea ASO MedDRA). Frecvențele se bazează pe datele din cadrul studiilor clinice. Este utilizat termenul MedDRA cel mai adecvat, pentru a descrie o anumită reacție și sinonimele acesteia și afecțiunile asociate.

**Reacțiile adverse care au fost asociate cu utilizarea YAZ administrat pentru contracepție sau în tratamentul acneei vulgare moderate, în conformitate cu clasificarea MedDRA pe aparate, sisteme și organe și cu terminologia MedDRA.**

<b>Clasificarea pe aparate, sisteme și organe (MedDRA versiunea 9.1)</b>	<b>frecvente</b> ( $\geq 1/100$ și $< 1/10$ )	<b>mai puțin frecvente</b> ( $\geq 1/1000$ și $< 1/100$ )	<b>rare</b> ( $\geq 1/10000$ și $< 1/1000$ )	<b>cu frecvență necunoscută</b> (care nu pot fi estimate conform datelor existente)
<b>Infecții și infestări</b>			Candidoze	
<b>Tulburări hematologice și limfatice</b>			Anemie Trombocitemie	

<b>Clasificarea pe aparate, sisteme și organe (MedDRA versiunea 9.1)</b>	<b>frecvente</b> ( $\geq 1/100$ și $< 1/10$ )	<b>mai puțin frecvente</b> ( $\geq 1/1000$ și $< 1/100$ )	<b>rare</b> ( $\geq 1/10000$ și $< 1/1000$ )	<b>cu frecvență necunoscută (care nu pot fi estimate conform datelor existente)</b>
<b>Tulburări ale sistemului imunitar</b>			Reacții alergice	Hipersensibilitate Exacerbare a simptomelor de angioedem ereditar sau dobândit
<b>Tulburări endocrine</b>			Tulburări endocrine	
<b>Tulburări metabolice și de nutriție</b>			Apetit alimentar crescut Anorexie Hiperpotasemie Hiponatremie	
<b>Tulburări psihice</b>	Labilitate emoțională	Depresie Nervozitate Somnolență	Anorgasmie Insomnie	
<b>Tulburări ale sistemului nervos</b>	Cefalee	Amețeli Parestezie	Vertij Tremor	
<b>Tulburări oculare</b>			Conjunctivită Xeroftalmie Tulburări oculare	
<b>Tulburări cardiace</b>			Tahicardie	
<b>Tulburări vasculare</b>		Migrenă Vene varicoase Hipertensiune arterială	Flebită Tulburări vasculare Epistaxis Sincopă Tromboembolism venos (TEV) Tromboembolism arterial (TEA)	
<b>Tulburări gastro-intestinale</b>	Greață	Durere abdominală Vărsături Dispepsie Flatulență Gastrită Diaree	Mărire a abdomenului Tulburări gastro-intestinale Plenitudine gastro-intestinală Hernie hiatală Candidoză orală Constipație Xerostomie	
<b>Tulburări hepatobiliare</b>			Colică biliară Colecistită	

<b>Clasificarea pe aparate, sisteme și organe (MedDRA versiunea 9.1)</b>	<b>frecvente</b> (≥1/100 și <1/10)	<b>mai puțin frecvente</b> (≥1/1000 și <1/100)	<b>rare</b> (≥1/10000 și <1/1000)	<b>cu frecvență necunoscută</b> (care nu pot fi estimate conform datelor existente)
<b>Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat</b>		Acnee Prurit Erupecții cutanate tranzitorii	Cloasmă Eczemă Alopecie Dermatită acneiformă Xerodermie Eritem nodos Hipertricoză Afecțiuni cutanate Vergeturi Dermatită de contact Dermatită de fotosensibilitate Noduli cutanați	Eritem multiform
<b>Tulburări musculoscheletice și ale țesutului conjunctiv</b>		Dureri de spate Durere la nivelul extremităților Crampe musculare		
<b>Tulburări ale aparatului genital și sânelui</b>	Mastodinie Metrorație* Amenoree	Candidoză vaginală Durere pelvină Mărire a sânelor Sân fibrochistic Sângerări uterine/vaginale Leucoree Bufeuri Vaginită Tulburări menstruale Dismenoree Hipomenoree Menoragie Uscăciune vaginală Modificare a valorilor testului Papanicolau Scădere a libido-ului	Dispareunie Vulvovaginită Sângerări postcoitale Sângerare de întrerupere Chist mamar Hiperplazie mamară Neoplasm mamar Polip cervical Atrofie endometrială Chist ovarian Mărire a uterului	
<b>Tulburări generale și la nivelul locului de administrare</b>		Astenie Hipersudorație Edem (Edem generalizat, Edem periferic, Edem facial)	Stare generală de rău	
<b>Investigații diagnostice</b>		Creștere în greutate	Scădere în greutate	

\* sângerările neregulate dispar, de obicei, pe parcursul continuării tratamentului



### Descrierea reacțiilor adverse selectate

S-a observat un risc crescut de evenimente trombotice și tromboembolice arteriale și venoase, inclusiv infarct miocardic, accident vascular cerebral, atacuri ischemice tranzitorii, tromboză venoasă și embolie pulmonară la femeile care utilizează CHC, prezentate mai detaliat la pct. 4.4.

Următoarele reacții adverse severe au fost raportate la femeile care utilizează COC și sunt prezentate la pct. 4.4. „Atenționări și precauții speciale pentru utilizare”:

- Tulburări tromboembolice venoase
- Tulburări tromboembolice arteriale
- Hipertensiune arterială
- Tumori hepatice
- Debutul sau agravarea unor afecțiuni pentru care nu este concludentă legătura cu administrarea de contraceptive orale combinate: boala Crohn, colită ulcerativă, epilepsie, miom uterin, porfirie, lupus eritematos sistemic, herpes gestațional, coree Sydenham, sindrom hemolitic uremic, icter colestatic
- Cloasmă
- Tulburări acute sau cronice ale funcțiilor hepatice care pot necesita întreruperea utilizării contraceptivelor orale combinate până când parametrii funcțiilor hepatice revin la valori normale.

Frecvența diagnosticării neoplasmului mamar este foarte ușor crescută la femeile care utilizează contraceptive orale combinate. Deoarece neoplasmul mamar este întâlnit rar la femeile cu vârstă sub 40 ani, numărul suplimentar de cazuri de neoplasm mamar diagnosticat este mic, în comparație cu riscul general de neoplasm mamar. Nu se cunoaște relația cauzală cu utilizarea contraceptivelor orale combinate. Pentru informații suplimentare, vezi pct. 4.3 și 4.4.

### *Interacțiuni*

Apariția sângerărilor neregulate și/sau eșecul contraceptiv pot rezulta din interacțiunile altor medicamente (inductoare enzimatic) cu contraceptivele orale (vezi pct. 4.5)

### Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată la

Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România

Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1

București 011478- RO

e-mail: [adr@anm.ro](mailto:adr@anm.ro)

Website: [www.anm.ro](http://www.anm.ro).

## **4.9 Supradozaj**

Până în prezent, nu s-au raportat cazuri de supradozaj cu YAZ. Pe baza experienței generale cu contraceptive orale combinate, simptomele care pot să apară în cazul administrării unei supradoze de comprimate active sunt greață, vărsături și sângerări. Sângerarea poate să apară chiar la fete înainte de menarhă dacă ele iau accidental acest medicament. Nu există antidoturi și tratamentul ulterior trebuie să fie simptomatic.

## **5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE**

### **5.1 Proprietăți farmacodinamice**

Grupa farmacoterapeutică: progestogeni și estrogeni, combinații fixe, codul ATC: G03AA12

Indicele Pearl pentru eșecul metodei: 0,41 (limită superioară bilaterală a intervalului de încredere 95%: 0,85)

Indice Pearl general (eșecul metodei + eșecul pacientei): 0,80 (limită superioară bilaterală a intervalului de încredere 95%: 1,30).

Efectul contraceptiv al YAZ se bazează pe interacțiunea unor factori variați, dintre care cei mai importanți sunt considerați a fi inhibarea ovulației și modificările endometrului.

Într-un studiu comparativ desfășurat pe durata a trei cicluri de inhibare a ovulației efectuat cu drospirenonă 3 mg/ etinilestradiol 0,02 mg, într-un regim de administrare de 24 zile și un altul de 21 zile, regimul de 24 zile a fost asociat cu o supresie mai mare a dezvoltării foliculare. După introducerea în mod intenționat de erori de administrare în timpul celui de-al treilea ciclu de tratament, o proporție mai mare de femei utilizând regimul de administrare de 21 zile au prezentat activitate ovariană, comparativ cu femeile care au utilizat regimul de 24 zile. Activitatea ovariană post-tratament s-a întors la nivelurile din perioada pre-tratament la 91,8% dintre femeile care au utilizat regimul de administrare de 24 zile.

YAZ este un contraceptiv oral combinat, care conține etinilestradiol și progestogenul drospirenonă. De asemenea, la doze terapeutice, drospirenona are proprietăți antiandrogenice și antimineralocorticoide slabe. Nu are activitate estrogenică, glucocorticoidă și antiglucocorticoidă. Aceasta conferă drospirenonei un profil farmacologic foarte asemănător celui al hormonului natural, progesteron.

Din studiile clinice, există indicații privind faptul că proprietățile antimineralocorticoide slabe ale YAZ determină un efect antimineralocorticoid slab.

Două studii multicentrice, de tip dublu-orb, randomizate, controlate cu placebo, au fost efectuate pentru a evalua eficacitatea și siguranța utilizării YAZ în tratamentul acneei vulgaris moderate la femei. După 6 luni de tratament, YAZ a arătat o reducere mai mare, semnificativă statistic, în comparație cu placebo, de 15,6% a leziunilor inflamatorii (49,3% comparativ cu 33,7%), de 18,5% a leziunilor non-inflamatorii (40,6% comparativ cu 22,1%) și de 16,5% a numărului total de leziuni (44,6% în comparație cu 28,1%). În plus, un procent mai mare de cazuri 11,8% (18,6% comparativ cu 6,8%) a arătat o evaluare "clară" sau "aproape clară", pe scala de evaluare globală a investigatorului [Investigator's Static Global Assessment (ISGA)].

## 5.2 Proprietăți farmacocinetice

- Drospirenonă

### Absorbție

Drospirenona administrată oral se absoarbe rapid și aproape complet. Concentrația plasmatică maximă a substanței active, de aproximativ 38 ng/ml, este atinsă la aproximativ 1-2 ore de la ingestia unei singure doze. Biodisponibilitatea este cuprinsă între 76 și 85%. Ingestia concomitentă de alimente nu are influență asupra biodisponibilității drospirenonei.

### Distribuție

După administrarea orală, concentrațiile plasmatice ale drospirenonei scad, cu un timp de înjumătățire plasmatică prin eliminare de 31 de ore. Drospirenona se leagă de albumina serică și nu se leagă de SHBG (globulina de legare a hormonilor sexuali) sau de CBG (globulina de legare a cortizolului). Numai 3-5% din concentrația plasmatică totală a substanței active este reprezentată de steroizi liberi. Creșterea SHBG, indusă de etinilestradiol, nu influențează legarea drospirenonei de proteinele plasmatice. Volumul mediu aparent de distribuție al drospirenonei este  $3,7 \pm 1,2$  l/kg.

### Metabolizare

După administrarea orală, drospirenona este metabolizată în proporție mare. În plasmă, principalii metaboliți sunt: forma acidă a drospirenonei, obținută prin deschiderea inelului lactonei și 4,5-dihidro-drospirenonă-3-sulfat, care se formează prin reducere și sulfatare ulterioară. Drospirenona este, de asemenea, supusă metabolizării oxidative catalizată de CYP3A4.

*In vitro*, drospirenona este capabilă să inhibe slab până la moderat enzimele citocromului P450, CYP1A1, CYP2C9, CYP2C19 și CYP3A4.

### Eliminare

Rata clearance-ului metabolic al drospirenonei în plasmă este de  $1,5 \pm 0,2$  ml/min/kg. Drospirenona este excretată numai în cantitate minimă sub formă nemodificată. Metaboliții drospirenonei sunt excretați în materiile fecale și în urină, cu un raport de excreție de aproximativ 1,2 până la 1,4. Timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare, în cazul excreției metaboliților prin urină și materii fecale, este de aproximativ 40 de ore.

### Condiții la starea de echilibru

În timpul unui ciclu de tratament, concentrațiile plasmatice maxime ale drospirenonei la starea de echilibru sunt de aproximativ 70 ng/ml și sunt atinse după aproximativ 8 zile de tratament. Concentrațiile plasmatice ale drospirenonei au fost cumulate printr-un factor de aproximativ 3, ca o consecință a raportului dintre timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare și intervalul de dozare.

### Grupe speciale de pacienți

#### *Efecte ale insuficienței renale*

La femeile cu insuficiență renală ușoară (clearance-ul creatininei,  $Cl_{cr}$ , 50-80 ml/min), concentrațiile plasmatice ale drospirenonei la starea de echilibru, au fost comparabile cu cele ale femeilor cu funcție renală normală. Concentrațiile plasmatice ale drospirenonei au fost în medie cu 37% mai mari la femeile cu insuficiență renală moderată ( $Cl_{cr}$  30-50 ml/min) comparativ cu cele ale femeilor cu funcție renală normală. De asemenea, tratamentul cu drospirenonă a fost bine tolerat la femeile cu insuficiență renală ușoară sau moderată. Tratamentul cu drospirenonă nu a demonstrat un efect semnificativ clinic asupra potasemiei.

#### *Efecte ale insuficienței hepatice*

Într-un studiu clinic cu doză unică, clearance-ul oral (Cl/F) a fost redus cu aproximativ 50% la voluntare cu insuficiență hepatică moderată, comparativ cu cel al voluntarelor cu funcție hepatică normală. Scăderea clearance-ului drospirenonei observată la voluntare cu insuficiență hepatică moderată nu determină nicio diferență aparentă în ceea ce privește concentrațiile plasmatice de potasiu. Chiar și în prezența diabetului zaharat și a tratamentului concomitent cu spironolactonă (doi factori care pot predispuce pacienta la hiperpotasemie), nu s-a observat o creștere a concentrațiilor plasmatice de potasiu peste limita superioară a intervalului valorilor normale. Se poate concluziona că drospirenona este bine tolerată de către pacientele cu insuficiență hepatică moderată (Child-Pugh B).

#### *Grupe etnice*

Nu s-au observat diferențe semnificative în farmacocinetica drospirenonei sau etinilestradiolului între femeile japoneze și cauziene.

- Etinilestradiol

### Absorbție

Etinilestradiolul administrat oral se absoarbe rapid și aproape complet. Concentrațiile plasmatice maxime de aproximativ 33 pg/ml sunt atinse într-un interval de 1-2 ore, după administrarea unei doze orale unice. Biodisponibilitatea absolută, ca rezultat al conjugării presistemice și metabolizării la nivelul primului pasaj hepatic este de aproximativ 60%. Ingestia concomitentă a alimentelor a redus biodisponibilitatea etinilestradiolului la aproximativ 25% dintre subiecții investigați, în timp ce la ceilalți nu s-au observat modificări.

### Distribuție

Concentrațiile plasmatice de etinilestradiol scad în două faze, faza de eliminare prin distribuție fiind caracterizată de un timp de înjumătățire plasmatică de aproximativ 24 ore. Etinilestradiolul este legat în proporție mare, dar nespecific, de albumina serică (aproximativ 98,5%) și determină o creștere a concentrațiilor plasmatice de SHBG și de globulină de legare a cortizolului (CBG). S-a determinat un volum aparent de distribuție de aproximativ 5 l/kg.

### Metabolizare

Etinilestradiolul este supus considerabil metabolismului primului pasaj intestinal și hepatic. Etinilestradiol este metabolizat în principal prin hidroxilare aromatică, dar se formează o mare varietate de metaboliți hidroxilați și metilați, iar aceștia sunt prezenți ca metaboliți liberi și sub formă de conjugați cu glucuronizi și sulfatați. Rata clearance-ului metabolic al etinilestradiolului este de aproximativ 5 ml/min/kg.

*In vitro*, etinilestradiol este un inhibitor reversibil al CYP2C19, CYP1A1 și CYP1A2 precum și un inhibitor al CYP3A4/5, CYP2C8 și CYP2J2, bazat pe mecanism.

### Eliminare

Etinilestradiolul nu este excretat sub formă nemodificată în cantitate semnificativă. Metaboliții etinilestradiolului sunt excretați într-un raport urină:bilă de 4:6. Timpul de înjumătățire plasmatică al excreției metaboliților este de aproximativ 1 zi.

### Condiții la starea de echilibru

Condițiile stării de echilibru sunt atinse în timpul celei de-a doua jumătăți a ciclului de tratament și concentrațiile plasmatice de etinilestradiol se cumulează cu un factor de aproximativ 2,0 până la 2,3.

## **5.3 Date preclinice de siguranță**

La animalele de laborator, efectele drospirenonei și etinilestradiolului au fost apropiate de cele asociate cu acțiunea farmacologică cunoscută. În mod particular, studiile privind toxicitatea asupra funcției de reproducere au revelat efecte embriotoxice și fetotoxice la animale, care sunt considerate specifice speciei. La feteșii de șobolani, dar nu și la cei de maimuțe, la expuneri la drospirenonă superioare celor ale persoanelor care utilizează YAZ, s-au observat efecte asupra diferențierii sexuale. Studiile de evaluare a riscului de mediu au arătat că etinilestradiolul și drospirenona au potențialul de a prezenta un risc pentru mediul acvatic (vezi pct. 6.6).

## **6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE**

### **6.1 Lista excipienților**

#### Comprimate active (de culoare roz-deschis)

##### *Nucleul comprimatului*

Lactoză monohidrat  
Amidon de porumb  
Stearat de magneziu

##### *Film*

Hipromeloză  
Talc  
Dioxid de titan  
Oxid roșu de de fer (E 172)

#### Comprimate placebo (de culoare albă)

Lactoză monohidrat  
Celuloză microcristalină  
Stearat de magneziu

Hipromeloză  
Talc  
Dioxid de titan

### **6.2 Incompatibilități**

Nu este cazul.

### **6.3 Perioada de valabilitate**

5 ani

### **6.4 Precauții speciale pentru păstrare**

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

## **6.5 Natura și conținutul ambalajului**

Portofel din carton cu blister transparent din PVC/Al

Mărimea ambalajului:

28 comprimate

3x28 comprimate

6x28 comprimate

Fiecare blister conține 24 comprimate filmate active de culoare roz-deschis și 4 comprimate filmate placebo de culoare albă.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

## **6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor**

Acest medicament poate prezenta un risc pentru mediul înconjurător (vezi pct. 5.3). Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

## **7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Bayer AG  
Kaiser-Wilhelm-Allee 1, 51373 Leverkusen,  
Germania

## **8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

5060/2012/01-03

## **9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI**

Reautorizare – Octombrie 2012

## **10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI**

Noiembrie 2023