

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

YAZ

0,02 mg/3 mg filmom obalené tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

24 svetloružových filmom obalených tabliet:

Každá filmom obalená tableta obsahuje 0,020 mg etinylestradiolu (vo forme betadexového klatrátu) a 3 mg drospirenónu.

Pomocná látka so známym účinkom: laktóza 46 mg.

4 biele placebo (neaktívne) filmom obalené tablety:
Tableta neobsahuje liečivá.

Pomocná látka so známym účinkom: laktóza 22 mg

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Filmom obalená tableta

Aktívne tablety sú svetloružové, okrúhle s vypuklými povrchmi, na jednej strane sú vyrazené písmená „DS“ v pravidelnom šesťuholníku.

Placebo tablety sú biele, okrúhle, s vypuklými povrchmi, na jednej strane sú vyrazené písmená „DP“ v pravidelnom šesťuholníku.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Perorálna antikoncepcia.

Pri rozhodovaní o predpísaní lieku YAZ sa majú zväžiť aktuálne rizikové faktory u danej ženy, najmä tie, ktoré sú spojené s venóznou tromboembóliou (VTE), a ako je riziko vzniku VTE pri užívaní YAZU porovnateľné s inou kombinovanou hormonálnou antikoncepciou (Combined Hormonal Contraceptives, CHC) (pozri časti 4.3 a 4.4).

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Spôsob podania: perorálne použitie

Dávkovanie

Ako užívať YAZ

Tablety sa musia užívať každý deň v približne rovnaký čas, v poradí naznačenom na blistri. Zapíjajú sa podľa potreby malým množstvom tekutiny. Tablety sa užívajú nepretržite. Počas 28 po sebe nasledujúcich dní sa užíva jedna tableta denne. Užívanie z ďalšieho balenia začína nasledujúci deň po užití poslednej tablety z predchádzajúceho balenia. Krvácanie z vysadenia sa zvyčajne objaví na 2.-3. deň po začatí užívania placebo tabliet (posledný rad) a nemusí skončiť pred začatím užívania ďalšieho balenia.

Ako začať s užívaním YAZU

- Ak sa predtým hormonálna antikoncepcia nepoužila (v predchádzajúcom mesiaci)

Užívanie tabliet musí začať v prvý deň prirodzeného cyklu používateľky (t.j. v prvý deň jej menštruačného krvácania).

- Prechod z inej kombinovanej hormonálnej antikoncepcie (kombinovaná perorálna antikoncepcia (combined oral contraceptive - COC), vaginálny krúžok alebo transdermálna náplast').

Používateľka má prednostne začať užívať YAZ deň po užití poslednej aktívnej tablety (poslednej tablety obsahujúcej liečivo) jej predošlého COC, ale najneskôr v deň, ktorý nasleduje po zvyčajnom intervale bez užívania tabliet alebo po období užívania tabliet bez obsahu hormónov jej predchádzajúceho COC. Ak sa predtým používal antikoncepčný vaginálny krúžok alebo transdermálna náplast', používateľka má začať užívať YAZ najlepšie v deň odstránenia, ale najneskôr v deň plánovanej ďalšej aplikácie.

- Prechod z metódy používajúcej len gestagén (tableta, injekcia, implantát obsahujúce len gestagén) alebo z vnútromaternicového telieska uvoľňujúceho len gestagén (IUS)

Z tablety obsahujúcej len gestagén môže používateľka prejsť na užívanie YAZU kedykoľvek (z implantátu alebo IUS v deň jeho vyňatia, z injekcie v deň, kedy by sa mala aplikovať ďalšia injekcia), ale v každom z týchto prípadov ju treba poučiť, aby počas prvých 7 dní užívania tabliet použila navyše bariérovú metódu.

- Užívanie po potrate v prvom trimestri

Používateľka môže začať užívať liek okamžite. V tomto prípade nemusí používať ďalšie antikoncepčné opatrenia.

- Užívanie po pôrode alebo potrate v druhom trimestri

Používateľke treba odporučiť, aby začala užívať liek medzi 21. až 28. dňom po pôrode alebo po potrate v druhom trimestri. Keď začne užívať liek neskôr, musí byť poučená, aby počas prvých 7 dní použila navyše bariérovú metódu. Ak však už predtým došlo k pohlavnému styku, musí sa pred začatím užívania kombinovanej perorálnej antikoncepcie vylúčiť gravidita alebo používateľka musí vyčkať na prvé menštruačné krvácanie.

Dojčiace ženy, pozri časť 4.6.

Postup pri vynechaní tabliet

Placebo tablety z posledného (štvrtého) radu blistra sa nemusia brať do úvahy. Majú sa však odstrániť, aby sa zamedzilo neúmyselnému predĺženiu fázy užívania placebo tabliet. Nasledovné odporúčanie sa vzťahuje len na **vynechanie aktívnych tabliet**:

Ak sa užitie ktorejkoľvek tablety oneskorí o **menej ako 24 hodín**, antikoncepčná ochrana nie je narušená. Používateľka musí užiť tabletu hneď ako si spomenie, a ďalšie tablety musí užiť vo zvyčajnom čase.

Ak sa užitie ktorejkoľvek tablety oneskorí o **viac ako 24 hodín**, antikoncepcná ochrana môže byť znížená. Postup pri vynechaní tabliet sa môže riadiť podľa nasledovných dvoch základných pravidiel:

1. Odporúčaný interval bez užívania tabliet sú 4 dni, užívanie tabliet sa nesmie nikdy prerušiť na dlhšie ako 7 dní.
2. Na dosiahnutie zodpovedajúcej supresie osi hypotalamus-hypofýza-ovária sa vyžaduje nepretržité sedemdnňové užívanie tabliet.

V súlade s tým sa v bežnej praxi môžu poskytnúť nasledovné odporúčania:

- 1.-7. deň

Používateľka musí užiť poslednú vynechanú tabletu hneď ako si spomenie, aj keby to znamenalo užitie dvoch tabliet súčasne. Potom pokračuje v užívaní tabliet vo zvyčajnom čase. Navyše je potrebné používať v nasledujúcich siedmich dňoch bariérovú metódu, akou je prezervatív. Ak došlo v predchádzajúcich siedmich dňoch k pohlavnému styku, musí sa zväziť možnosť gravidity. Čím viac tabliet sa vynechalo a čím viac sa vynechanie užitia blíži k fáze užívania placebo tabliet, tým vyššie je riziko gravidity.

- 8.-14. deň

Používateľka musí užiť poslednú vynechanú tabletu hneď ako si spomenie, aj keby to znamenalo užitie dvoch tabliet súčasne. Potom pokračuje v užívaní tabliet vo zvyčajnom čase. Ak žena užívala tablety počas siedmich dní pred prvou vynechanou tabletou správne, ďalšie antikoncepcné opatrenia nie sú potrebné. Ak však vynechala viac ako jednu tabletu, musí sa jej odporučiť použitie ďalšieho opatrenia počas siedmich dní.

- 15.-24. deň

Vzhľadom na nastávajúcu fázu užívania placebo tabliet je bezprostredné nebezpečenstvo zníženia spoľahlivosti antikoncepcie. Aj tak však možno upravením schémy užívania tabliet predísť zníženiu antikoncepcnej ochrany. Pri dodržaní niektorého z dvoch nasledovných možných postupov, nie je potrebné používať ďalšie antikoncepcné opatrenia za predpokladu, že počas siedmich dní pred vynechaním prvej tablety používateľka užila všetky tablety správne. Ak to tak nie je, musí používateľka zvoliť prvú z nasledovných dvoch možností a použiť navyše ďalšie opatrenia počas nasledujúcich siedmich dní.

1. Používateľka musí užiť poslednú vynechanú tabletu hneď, ako si spomenie, aj keby to znamenalo užitie dvoch tabliet súčasne. Potom pokračuje v užívaní tabliet vo zvyčajnom čase, až kým nedoužíva aktívne tablety. Štyri placebo tablety z posledného radu sa musia odstrániť. Okamžite sa musí začať užívanie z nasledujúceho blistra. Krvácanie z vysadenia sa pravdepodobne nedostaví pred doužívaním všetkých aktívnych tabliet z druhého balenia, ale počas užívania tabliet môže nastať špinenie alebo medzimenštruačné krvácanie.
2. Používateľke možno tiež poradiť, aby prerušila užívanie aktívnych tabliet zo súčasne používaného blistra. Potom musí užívať placebo tablety z posledného radu počas 4 dní vrátane dní, kedy tablety vynechala a následne pokračuje v užívaní z ďalšieho blistra.

Ak používateľka zabudne užiť tablety a následne sa nedostaví krvácanie z vysadenia vo fáze užívania placebo tabliet, musí sa zväziť možnosť gravidity.

Postup v prípade gastrointestinálnych ťažkostí

V prípade závažných gastrointestinálnych ťažkostí (napr. vracania alebo hnačky) nemusí byť vstrebávanie úplné a musia sa použiť ďalšie antikoncepcné opatrenia. Ak počas 3-4 hodín po užití aktívnej tablety dôjde k vracaniu, musí sa čo najskôr užiť nová (náhradná) tableta. Ak je to možné, nová tableta sa má užiť do 24 hodín od zvyčajného času užívania tablety. V prípade, že uplynulo viac ako 24 hodín, ohľadom vynechaných tabliet sa postupuje podľa pokynov, uvedených v časti 4.2 „Postup pri vynechaní tabliet“. Ak používateľka nechce meniť zvyčajnú schému užívania tabliet, musí užiť navyše tabletu (tablety) z ďalšieho blistra.

Ako posunúť krvácanie z vysadenia

Ak si používateľka praje oddialiť menštruáciu, musí pokračovať v užívaní tabliet z ďalšieho blistra balenia YAZU bez užívania placebo tabliet zo súčasne používaného balenia. Oddŕať menštruáciu možno až do doužívania aktívnych tabliet z druhého balenia. Počas tohto času sa u používateľky môže objaviť medzimenštručné krvácanie alebo špinenie. Po fáze užívania placebo tabliet sa potom obnoví pravidelné užívanie YAZU.

Ak si používateľka praje presunúť menštruáciu na iný deň v týždni, než na aký je zvyknutá v doterajšej schéme užívania, možno jej odporučiť, aby skrátila nasledujúcu fázu užívania placebo tabliet o toľko dní, o koľko si praje. Čím kratší bude interval, tým väčšie je riziko, že nedôjde ku krvácaniu z vysadenia a že počas užívania nasledujúceho balenia sa vyskytne medzimenštručné krvácanie a špinenie (podobne ako pri oddialení menštruácie).

4.3 Kontraindikácie

Kombinovaná hormonálna antikoncepcia (CHC) sa nesmie používať v nasledujúcich podmienkach. Ak sa niektorý z týchto stavov objaví prvýkrát v priebehu používania CHC, používanie sa musí okamžite prerušiť.

- Prítomnosť alebo riziko vzniku venózne tromboembólie (VTE)
 - Venózna tromboembólia - prítomná VTE (liečená antikoagulanciami) alebo v anamnéze (napr. trombóza hlbokých žíl [DVT] alebo pľúcna embólia [PE]).
 - Známa dedičná alebo získaná predispozícia na vznik venózne tromboembólie, ako napríklad rezistencia voči APC (vrátane faktora V Leiden), deficiencia antitrombínu-III, deficiencia proteínu C, deficiencia proteínu S.
 - Závažný chirurgický zákrok s dlhodobou imobilizáciou (pozri časť 4.4).
 - Vysoké riziko vzniku venózne tromboembólie z dôvodu prítomnosti viacerých rizikových faktorov (pozri časť 4.4).
- Prítomnosť alebo riziko vzniku arteriálnej tromboembólie (ATE)
 - Arteriálna tromboembólia - prítomná arteriálna tromboembólia, arteriálna tromboembólia v anamnéze (napríklad infarkt myokardu) alebo stav, ktorý je jej skorým príznakom (napríklad *angina pectoris*).
 - Cievne mozgové ochorenie - prítomná cievna mozgová príhoda, cievna mozgová príhoda v anamnéze alebo stav, ktorý je jej skorým príznakom (napríklad prechodný ischemický záchvat, TIA).
 - Známa dedičná alebo získaná predispozícia na vznik arteriálnej tromboembólie, ako napríklad hyperhomocysteinémia a antifosfolipidové protilátky (antikardiolipínové protilátky, lupusové antikoagulancium).
 - Migréna s ložiskovými neurologickými symptómami v anamnéze.
 - Vysoké riziko vzniku arteriálnej tromboembólie z dôvodu viacerých rizikových faktorov (pozri časť 4.4) alebo prítomnosti jedného závažného rizikového faktora, ako napríklad:
 - diabetes mellitus s cievnyimi symptómami,
 - závažná hypertenzia,
 - závažná dyslipoproteinémia.
- Závažné ochorenie pečene, prítomné alebo v anamnéze, až do návratu pečeňových funkcií na referenčné hodnoty.

- Závažná obličková nedostatočnosť alebo akútne zlyhanie obličiek.
- Existujúce nádory pečene (benígne alebo malígne) alebo ich výskyt v anamnéze.
- Diagnostikované malignity závislé od pohlavných steroidov alebo podozrenie na ne (napr. pohlavných orgánov alebo prsníka).
- Vaginálne krvácanie s nediagnostikovanou príčinou.
- Precitlivosť na liečivá alebo na niektorú z pomocných látok vo filmom obalených tabletách uvedených v časti 6.1.

Súbežné užívanie YAZ s liekmi obsahujúcimi ombitasvir/paritaprevir/ritonavir a dasabuvir je kontraindikované (pozri časti 4.4 a 4.5).

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Upozornenia

Ak je prítomný ktorýkoľvek zo stavov alebo rizikových faktorov uvedených nižšie, vhodnosť užívania YAZU sa má s danou ženou prekonzultovať.

Ženu treba upozorniť, že ak dôjde k zhoršeniu alebo prvému prejavu ktoréhokoľvek z týchto stavov alebo rizikových faktorov, má sa obrátiť na svojho lekára, ktorý určí, či má ukončiť užívanie YAZU.

V prípade výskytu VTE alebo ATE alebo podozrenia na ne sa musí CHC vysadiť. Ak sa začne s antikoagulačnou liečbou, musí sa z dôvodu jej teratogenity (deriváty kumarínu) použiť vhodná alternatívna antikoncepcia.

- Poruchy cirkulácie

Riziko vzniku venózne tromboembólie (VTE)

Používanie ktorejkoľvek kombinovanej hormonálnej antikoncepcie (CHC) zvyšuje riziko vzniku venózne tromboembólie (VTE) v porovnaní s jej nepoužívaním. **Lieky, ktoré obsahujú levonorgestrel, norgestimát alebo noretisterón, sú spojené s najnižším rizikom vzniku VTE. Ostatné lieky, ako je YAZ môžu toto riziko zvyšovať až dvojnásobne. Rozhodnutie používať ktorýkoľvek iný liek, ako liek s najnižším rizikom výskytu VTE, sa má urobiť len po konzultácii s danou ženou, aby sa zaručilo, že rozumie riziku výskytu VTE pri používaní YAZU, ako jej aktuálne rizikové faktory ovplyvňujú toto riziko, a že riziko vzniku VTE je najvyššie v prvom roku používania CHC. Sú taktiež aj určité dôkazy o tom, že sa toto riziko zvyšuje pri opätovnom začatí používania CHC po prerušení používania trvajúcim 4 týždne alebo dlhšie.**

U približne 2 z 10 000 žien, ktoré nepoužívajú CHC a nie sú gravidné, vznikne VTE v priebehu jedného roka. Avšak u každej jednej ženy môže byť toto riziko oveľa vyššie v závislosti od prítomných rizikových faktorov (pozri nižšie).

Odhaduje sa¹, že VTE sa vyskytne v priebehu jedného roka u 9 až 12 žien z 10 000 žien, ktoré používajú CHC obsahujúcu drospirenón, v porovnaní s približne 6² ženami, ktoré používajú CHC obsahujúcu levonorgestrel.

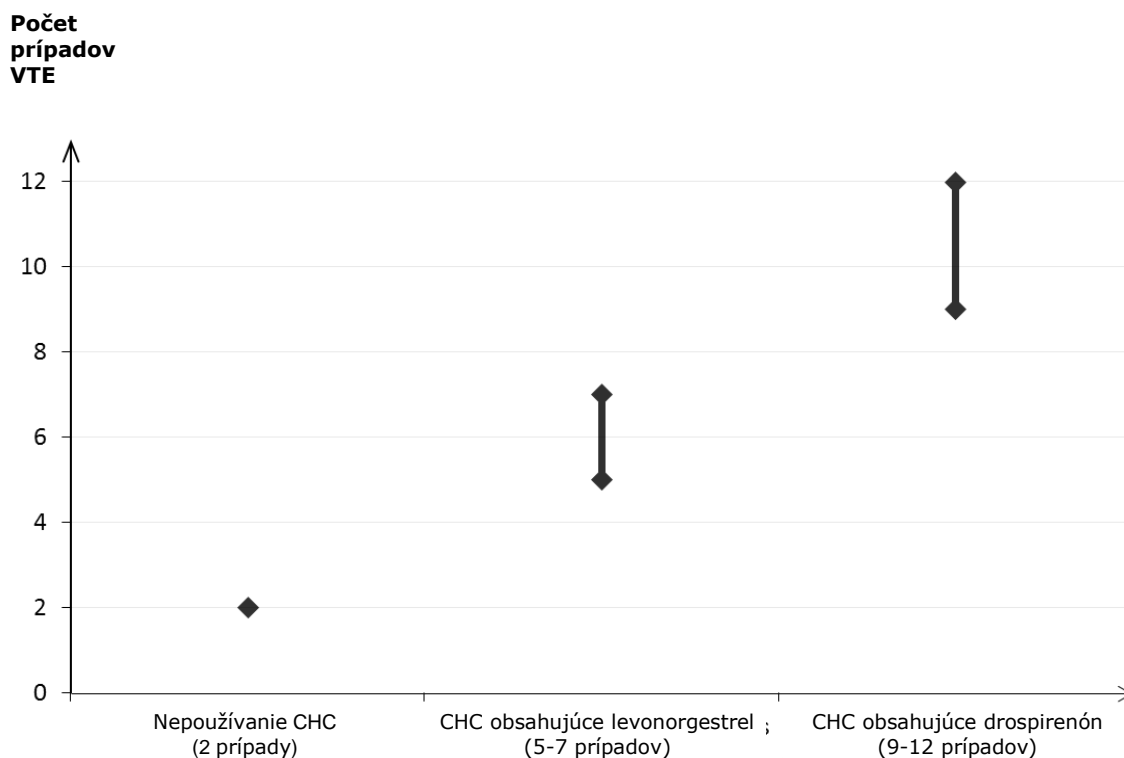
V oboch prípadoch je počet výskytov VTE za rok nižší ako počet očakávaný u žien počas gravidity alebo v období po pôrode.

¹ Tieto incidencie boli odhadnuté zo všetkých údajov z epidemiologických štúdií, použitím relatívnych rizík pre rôzne lieky v porovnaní s CHC obsahujúcimi levonorgestrel.

² Stredný bod rozpätia 5-7 (prípadov) na 10 000 ženských rokov (ŽR), založený na relatívnom riziku kombinovanej hormonálnej antikoncepcie (CHC) obsahujúcej levonorgestrel oproti 2,3 až 3,6 u nepoužívateľiek.

VTE sa môže v 1 až 2 % prípadov skončiť smrťou.

Počet prípadov VTE na 10 000 žien v priebehu jedného roka



U používateľiek CHC bol mimoriadne zriedkavo hlásený výskyt trombózy v iných krvných cievach, napr. v pečenných, mezenterických, obličkových alebo sietnicových žilách a tepnách.

Rizikové faktory vzniku VTE

Riziko vzniku venózných tromboembolických komplikácií u používateľiek CHC sa môže značne zvýšiť v prípade ženy s ďalšími rizikovými faktormi, najmä ak má viacero rizikových faktorov (pozri tabuľku).

YAZ je kontraindikovaný, ak má žena viacero rizikových faktorov, ktoré ju vystavujú vysokému riziku vzniku venóznej trombózy (pozri časť 4.3). Ak má žena viac ako jeden rizikový faktor, zvýšenie rizika môže byť väčšie než súčet jednotlivých faktorov - v takomto prípade sa má zvážiť jej celkové riziko výskytu VTE. Ak sa pomer prínosov a rizík považuje za negatívny, CHC sa nesmie predpisovať (pozri časť 4.3).

Tabuľka: Rizikové faktory pre vznik VTE

Rizikový faktor	Komentár
Obezita (index telesnej hmotnosti nad 30 kg/m ²)	Riziko sa výrazne zvyšuje so zvyšovaním BMI. Obzvlášť dôležité je to zvážiť, ak sú prítomné aj ďalšie rizikové faktory.
Dlhodobá imobilizácia, závažný chirurgický zákrok, akýkoľvek chirurgický zákrok na nohách alebo panve, neurochirurgický zákrok alebo závažný úraz.	V týchto prípadoch sa odporúča prerušiť používanie tablety (v prípade plánovaného chirurgického zákroku najmenej štyri týždne pred zákrokom) a pokračovať v ňom najskôr dva týždne po úplnom obnovení pohyblivosti. Má sa používať iný spôsob antikoncepcie, aby sa zabránilo neželanej gravidite.

Poznámka: dočasná imobilizácia vrátane cestovania leteckou dopravou trvajúcou >4 hodiny môže byť tiež rizikovým faktorom pre vznik VTE, najmä u žien s ďalšími rizikovými faktormi.	Ak sa užívanie YAZU nepreruší včas, má sa zväziť antitrombotická liečba.
Pozitívna rodinná anamnéza (akýkoľvek výskyt venózne tromboembólie u súrodenca alebo rodiča, najmä v relatívne skorom veku, napr. do 50 rokov).	Ak existuje podozrenie na dedičnú predispozíciu, žena sa má pred rozhodnutím o používaní ktorejkoľvek CHC poradiť s odborným lekárom.
Iné zdravotné stavy spojené s VTE	Rakovina, systémový lupus erythematosus, hemolyticko-uremický syndróm, chronické zápalové ochorenie čriev (Crohnova choroba alebo ulcerózna kolitída) a kosáčikovitá anémia
Zvyšujúci sa vek	Najmä nad 35 rokov

Neexistuje žiadna zhoda ohľadom možnej úlohy kľúčových žíl a povrchovej tromboflebitídy pri vzniku alebo progresii venózne trombózy.

Musí sa zväziť zvýšené riziko vzniku tromboembólie počas gravidity a najmä počas 6-týždňového obdobia šestonedelia (informácie o „Fertilite, gravidite a laktácii“, pozri časť 4.6.

Príznaky VTE (trombóza hlbokých žíl a pľúcna embólia)

Žena má byť poučená, aby v prípade príznakov vyhľadala okamžitú lekársku pomoc a informovala zdravotníckeho pracovníka, že používa CHC.

Príznaky trombózy hlbokých žíl (DVT) môžu zahŕňať:

- jednostranný opuch nohy a/alebo chodidla alebo pozdĺž žily v nohe,
- bolesť alebo citlivosť v nohe, ktorú možno pociťovať iba v stoji alebo pri chôdzi,
- zvýšené teplo v postihnutej nohe, sčervenanie alebo zmena sfarbenia pokožky na nohe.

Príznaky pľúcnej embólie (PE) môžu zahŕňať:

- náhly nástup nevysvetliteľnej dýchavičnosti alebo rýchleho dýchania,
- náhly kašeľ, ktorý môže súvisieť s hemoptýzou,
- ostrú bolesť v hrudníku,
- závažný pocit točenia hlavy alebo závrat,
- rýchly alebo nepravidelný srdcový rytmus.

Niektoré z týchto príznakov (napríklad „dýchavičnosť“, „kašeľ“) sú nešpecifické a môžu byť nesprávne interpretované ako bežnejšie alebo menej závažné udalosti (napríklad infekcie dýchacích ciest).

Medzi ďalšie prejavy vaskulárnej oklúzie môžu patriť: náhla bolesť, opuch a mierne zmodranie niektorej končatiny.

Ak dôjde k oklúzii v oku, medzi symptómy môžu patriť bezbolestné rozmazané videnie, ktoré môže postupne prechádzať až do straty zraku. Niekedy môže dôjsť k strate zraku takmer okamžite.

Riziko vzniku arteriálnej tromboembólie (ATE)

Epidemiologické štúdie spájajú používanie CHC so zvýšeným rizikom vzniku arteriálnej tromboembólie (infarkt myokardu) alebo cievnej mozgovej udalosti (napr. prechodný ischemický záchvat, cievna mozgová príhoda). Arteriálne tromboembolické udalosti sa môžu končiť smrťou.

Rizikové faktory pre vznik ATE

Riziko vzniku arteriálnych tromboembolických komplikácií alebo cerebrovaskulárnej udalosti u používateľiek CHC sa zvyšuje u žien s rizikovými faktormi (pozri tabuľku). YAZ je kontraindikovaný, ak má žena jeden závažný alebo viacero rizikových faktorov vzniku ATE, ktoré ju vystavujú vysokému riziku vzniku arteriálnej trombózy (pozri časť 4.3). Ak má žena viac než jeden rizikový faktor, zvýšenie rizika môže byť väčšie než súčet jednotlivých faktorov - v takomto prípade sa má zvážiť jej celkové riziko. Ak sa pomer prínosov a rizík považuje za negatívny, CHC sa nesmie predpisovať (pozri časť 4.3).

Tabuľka: Rizikové faktory vzniku ATE

Rizikový faktor	Komentár
Zvyšujúci sa vek	Najmä nad 35 rokov
Fajčenie	Ženám sa má odporučiť, aby nefajčili, ak chcú používať CHC. Ženám vo veku nad 35 rokov, ktoré pokračujú vo fajčení, sa má dôrazne odporučiť, aby používali iný spôsob antikoncepcie.
Hypertenzia	
Obezita (index telesnej hmotnosti nad 30 kg/m ²).	Riziko sa výrazne zvyšuje so zvyšovaním BMI. To je dôležité najmä u žien s ďalšími rizikovými faktormi.
Pozitívna rodinná anamnéza (akýkoľvek výskyt arteriálnej tromboembólie u súrodenca alebo rodiča, najmä v relatívne mladom veku, napr. do 50 rokov).	Ak existuje podozrenie na dedičnú predispozíciu, žena sa má pred rozhodnutím o používaní ktorejkoľvek CHC poradiť s odborným lekárom.
Migréna	Zvýšenie frekvencie alebo závažnosti migrény v priebehu používania CHC (čo môžu byť skoré príznaky cievnej mozgovej príhody) môže byť dôvodom na okamžité prerušenie používania lieku.
Ďalšie zdravotné stavy spojené s nežiaducimi vaskulárnymi udalosťami.	Diabetes mellitus, hyperhomocysteinémia, ochorenie srdcových chlopní a atriálna fibrilácia, dyslipoproteinémia a systémový lupus erythematosus.

Príznaky ATE

V prípade príznakov sa má žene odporučiť, aby bezodkladne vyhľadala lekársku pomoc a informovala zdravotníckeho pracovníka, že používa CHC.

Príznaky cievnej mozgovej príhody môžu zahŕňať:

- náhla strata citlivosti alebo slabosť tváre, ruky alebo nohy, najmä na jednej strane tela,
- náhle problémy s chôdzou, závrat, strata rovnováhy alebo koordinácie,
- náhla zmätenosť, problémy s rečou alebo jej porozumením,
- náhle problémy so zrakom jedného alebo oboch očí,
- náhla, závažná alebo dlhodobá bolesť hlavy bez známej príčiny,
- strata vedomia alebo mdloba so záchvatom kŕčov alebo bez neho.

Dočasné príznaky naznačujú, že udalosťou je prechodný ischemický záchvat (TIA).

Príznaky infarktu myokardu (MI) môžu zahŕňať:

- bolesť, nepohodlie, tlak, ťažoba, pocit stláčania alebo plnosti v hrudi, ruke alebo pod hrudnou kosťou,
- nepohodlie vyžarujúce do chrbta, čeľuste, hrdla, ruky, žalúdka,
- pocit plnosti, zažívacích problémov alebo dusenia sa,
- potenie, nevoľnosť, vracanie alebo závrat,
- extrémna slabosť, úzkosť alebo dýchavičnosť,
- rýchly alebo nepravidelný srdcový rytmus.

- Nádory

V niektorých epidemiologických štúdiách sa hlásilo zvýšené riziko rakoviny krčka maternice u dlhodobých používateľiek COC (> 5 rokov), pretrváva však rozdielnosť názorov na to, do akej miery sa dajú tieto nálezy pripísať následkom sexuálneho správania a iným faktorom, ako je ľudský papiloma vírus (HPV).

Metaanalýza 54 epidemiologických štúdií uvádza, že sa mierne zvýšilo relatívne riziko (RR=1,24) rakoviny prsníka diagnostikovanej u žien počas užívania COC. Zvýšené riziko postupne klesá v priebehu 10 rokov po ukončení užívania COC. Pretože výskyt rakoviny prsníka je u žien do 40 rokov zriedkavý, zvýšený počet prípadov diagnostikovanej rakoviny prsníka u žien, ktoré užívajú alebo užívali COC je v pomere k celkovému riziku rakoviny prsníka malý. Kauzalitu tieto štúdie nedokazujú. Pozorované zvýšenie rizika môže byť zapríčinené skoršou diagnózou rakoviny prsníka u používateľiek COC, biologickými účinkami COC alebo ich kombináciou. Rakovina prsníka diagnostikovaná u žien, ktoré niekedy COC užívali, býva klinicky menej rozvinutá ako u žien, ktoré COC neužívali nikdy.

V zriedkavých prípadoch sa u žien užívajúcich COC hlásili benígne nádory pečene a ešte zriedkavejšie malígne nádory pečene. V ojedinelých prípadoch viedli tieto nádory k život ohrozujúcemu intraabdominálnemu krvácaniu. V prípade výskytu silných bolestí v nadbruší, zväčšenia pečene alebo príznakov intraabdominálneho krvácania u žien užívajúcich COC sa v diferenciálnej diagnóze musí uvažovať o nádore pečene.

Pri použití vyššie dávkovaných COC (50 µg etinylestradiolu) sa znižuje riziko rakoviny endometria a vaječníkov. Zostáva potvrdiť, či sa to vzťahuje aj na nižšie dávkované COC.

- Ostatné stavy

Gestagénová zložka YAZU je antagonist aldosterónu s draslík šetriacimi vlastnosťami. Vo väčšine prípadov sa nepredpokladá zvýšenie koncentrácií draslíka. V klinickej štúdií sa však v priebehu užívania drospirenonu u niektorých pacientok s miernou alebo stredne závažnou poruchou funkcie obličiek, ktoré súbežne užívali lieky šetriace draslík, koncentrácie draslíka v sére mierne, ale nevýznamne zvýšili. U pacientok s obličkovou nedostatočnosťou a k hornej hranici sa blížiacimi hodnotami draslíka v sére pred liečbou, sa preto počas prvého liečebného cyklu odporúča sledovať sérové hodnoty draslíka, a to najmä pri súbežnom podávaní liekov šetriacich draslík. Pozri tiež časť 4.5.

U žien s hypertriglyceridémiou, alebo ktoré majú toto ochorenie v rodinnej anamnéze, sa v priebehu užívania COC môže zvýšiť riziko pankreatitídy.

Aj keď sa u mnohých žien užívajúcich COC zaznamenalo malé zvýšenie krvného tlaku, klinicky významný vzostup je zriedkavý. Iba v týchto zriedkavých prípadoch je opodstatnené okamžité vysadenie COC. Ak existujúca hypertenzia, konštantne zvýšené hodnoty krvného tlaku alebo signifikantne zvýšený krvný tlak neodpovedajú adekvátne v priebehu užívania COC na antihypertenznú liečbu, COC sa musí vysadiť. Ak lekár uzná za vhodné, užívanie COC je možné obnoviť po dosiahnutí normotenzných hodnôt krvného tlaku antihypertenznou liečbou.

V súvislosti s graviditou a v súvislosti s užívaním COC sa vyskytli alebo zhoršili nasledovné stavy, ale potvrdenie súvislosti s COC nie je preukázané: žltacka a/alebo svrbenie súvisiace s cholestázou, žlčové kamene, porfýria, systémový lupus erythematosus, hemolyticko-uremický syndróm, Sydenhamova chorea, herpes gestationis, strata sluchu spôsobená otosklerózou.

U žien s hereditárnym angioedémom môže podávanie exogénnych estrogénov vyvolať alebo zhoršiť jeho symptómy.

Prerušenie užívania COC môže byť nevyhnutné pri akútnych a chronických poruchách pečenej funkcie až do času, kým sa markery pečenej funkcie nevrátia na referenčné hodnoty. Recidíva cholestatickej žltacky a/alebo s cholestázou spojeného pruritu, ktoré sa predtým objavili v gravidite alebo počas predchádzajúceho užívania pohlavných steroidov, vyžadujú prerušenie užívania COC.

Napriek tomu, že COC môžu mať vplyv na periférnu inzulínovú rezistenciu a na glukózovú toleranciu, neexistuje dôkaz potreby meniť terapeutický režim u diabetičiek, užívajúcich nízкодávkové COC (s obsahom etinylestradiolu < 0,05 mg). Diabetičky musia však byť starostlivo sledované, najmä na začiatku užívania COC.

Počas užívania COC sa vyskytlo zhoršenie endogénnej depresie, epilepsie, Crohnovej choroby a ulceróznej kolitídy.

Depresívna nálada a depresia sú známe nežiaduce účinky, ktoré sa vyskytujú pri používaní hormonálnej antikoncepcie (pozri časť 4.8). Depresia môže byť závažná a je všeobecne známym rizikovým faktorom pre samovražedné správanie a samovraždu. Ženám je potrebné odporučiť, aby v prípade výskytu zmien nálady a príznakov depresie kontaktovali svojho lekára, vrátane prípadov, kedy sa tieto príznaky objavia krátko po začatí liečby.

Niekedy sa môže objaviť chloazma, najmä u žien, ktoré majú v anamnéze chloasma gravidarum. Používateľky so sklonom ku chloazme sa majú počas užívania COC vyhýbať expozícii slnečnému alebo ultrafialovému žiareniu.

Každá svetloružová tableta tohto lieku obsahuje 46 mg laktózy, každá biela tableta obsahuje 22 mg. Pacientky so zriedkavými dedičnými problémami intolerancie galaktózy, laponskej deficiencie laktázy alebo glukózo-galaktózovou malabsorpciou, ktoré majú diétu bez laktózy, musia toto množstvo zohľadniť.

Zvýšenie hladiny ALT

Počas klinických skúšaní s pacientkami liečenými na infekcie spôsobené vírusom hepatitídy C (hepatitis C virus, HCV) liekmi obsahujúcimi ombitasvir/paritaprevir/ritonavir a dasabuvir s ribavirínom alebo bez ribavirínu bolo pozorované zvýšenie hladiny transamináz (ALT) na viac ako päťnásobok hornej hranice normálu (upper limit of normal, ULN), výrazne častejšie u žien užívajúcich lieky obsahujúce etinylestradiol, ako sú kombinované hormonálne antikoncepcie (CHC) (pozri časti 4.3 a 4.5).

Lekárske vyšetrenia/konzultácie

Pred začatím užívania alebo opätovným nasadením YAZU sa má vyšetriť kompletná zdravotná anamnéza (vrátane rodinnej anamnézy) a musí sa vylúčiť gravidita. Má sa zmerať krvný tlak a vykonať zdravotná prehliadka na základe kontraindikácií (pozri časť 4.3) a upozornení (pozri časť 4.4). Je dôležité ženu upozorniť na informácie o venózne a arteriálnej trombóze vrátane rizika užívania YAZU v porovnaní s inými CHC, o príznakoch VTE a ATE, o známych rizikových faktoroch a o tom, čo robiť v prípade podozrenia na trombózu.

Žena má byť poučená, aby si pozorne prečítala písomnú informáciu pre používateľku a dodržiavala odporúčania uvedené v nej. Frekvencia a druh vyšetrení sa majú robiť na základe stanovených postupov a majú sa prispôbiť individuálnym potrebám ženy.

Ženy majú byť upozornené, že hormonálna antikoncepcia nechráni pred infekciami vírusom HIV (AIDS) ani inými ochoreniami prenášanými pohlavným stykom.

Znížená účinnosť

Účinnosť COC sa môže znížiť napr. ak sa vynechajú aktívne tablety (pozri časť 4.2), v prípade gastrointestinálnych ťažkostí počas užívania aktívnych tabliet (pozri časť 4.2) alebo ak sa súbežne užívajú ďalšie lieky (pozri časť 4.5).

Znížená kontrola cyklu

Pri užívaní ktoréhokoľvek COC sa môže objaviť nepravidelné krvácanie (špinenie alebo medzimenštruačné krvácanie), predovšetkým počas prvých mesiacov užívania. Z tohto dôvodu má posúdenie nepravidelného krvácania zmysel až po adaptačnom intervale približne troch cyklov.

Ak nepravidelné krvácanie pokračuje alebo sa objaví po období pravidelných cyklov, musí sa zvážiť možnosť nehormonálnej príčiny a indikované sú zodpovedajúce diagnostické kroky na vylúčenie malignity alebo gravidity. Môžu zahŕňať aj kyretáž.

U niektorých žien nemusí dôjsť počas fázy užívania placebo tabliet ku krvácaniu z vysadenia. Ak sa COC užíva podľa pokynov popísaných v časti 4.2, je nepravdepodobné, že je používateľka gravidná. Ak sa však COC neužívalo pred prvým vynechaným krvácaním podľa týchto pokynov alebo ak nedošlo ku krvácaniu z vysadenia dvakrát, musí sa pred ďalším užívaním COC vylúčiť gravidita.

4.5 Liekové a iné interakcie

Poznámka: Na identifikovanie potenciálnych interakcií sa musia zohľadniť odborné informácie o súbežne užívaných liekoch.

- Účinky ďalších liekov na užívanie YAZU

Interakcie sa môžu vyskytnúť s liečivami, ktoré indukujú mikrozomálne enzýmy, čo môže viesť k zvýšenému klírensu pohlavných hormónov a spôsobiť medzimenštruačné krvácanie a/alebo zlyhanie antikoncepcnej ochrany.

Manažment

Indukcia enzýmov sa môže pozorovať už po niekoľkých dňoch liečby. Maximálna indukcia enzýmov je zvyčajne dosiahnutá do niekoľkých týždňov. Počas 4 týždňov od ukončenia liečby liekom môže enzýmová indukcia pretrvávať.

Krátkodobá liečba

Ženy užívajúce liečivá indukujúce enzýmy musia dočasne okrem COC používať navyše bariérovú alebo inú metódu antikoncepcnej ochrany. Bariérová metóda sa musí používať počas celého obdobia súbežnej liečby a počas 28 dní od jej ukončenia. Ak súbežné podávanie lieku trvá aj po využívaní aktívnych tabliet z blistra COC, neaktívne placebo tablety sa musia odstrániť a musí sa začať užívanie aktívnych tabliet z ďalšieho balenia COC.

Dlhodobá liečba

Ženám dlhodobo užívajúcim liečivá indukujúce pečeňové enzýmy sa odporúča iná, spoľahlivá nehormonálna metóda antikoncepcie.

V literatúre boli popísané nasledujúce interakcie.

- *Látky, ktoré zvyšujú klírens kombinovanej perorálnej antikoncepcie (účinnosť COC znížená indukciou enzýmov) napr.:*

Barbituráty, bosentan, karbamazepín, fenytoín, primidón, rifampicín a liečivá určené na liečbu HIV ako ritonavir, nevirapín a efavirenz, a pravdepodobne aj felbamát, grizeofulvín, oxkarbazepín, topiramát a produkty obsahujúce rastlinný prípravok ľubovník bodkovaný (*Hypericum perforatum*).

- *Látky s premenlivým vplyvom na klírens kombinovanej perorálnej antikoncepcie*

Mnoho kombinácií inhibítorov HIV proteáz a nenukleozidových inhibítorov reverznej transkriptázy, vrátane kombinácií s HCV inhibítormi, môže v prípade súbežného podávania s COC zvyšovať alebo znižovať plazmatické koncentrácie estrogénu alebo gestagénov. Celkový účinok týchto zmien môže byť v niektorých prípadoch klinicky významný.

Z toho dôvodu je nevyhnutné oboznámiť sa so Súhrnom charakteristických vlastností súbežne podávaného HIV/HCV lieku, aby sa identifikovali možné interakcie a akékoľvek súvisiace odporúčania. V prípade pochybností má žena liečená inhibítormi proteáz alebo nenukleozidovými inhibítormi reverznej transkriptázy používať dodatočnú bariérovú metódu antikoncepcnej ochrany.

- *Látky, ktoré znižujú klírens kombinovanej perorálnej antikoncepcie (inhibítory enzýmov):*

Klinický význam možných interakcií s inhibítormi enzýmov pretrváva neznámy.

Silné inhibítory CYP3A4 môžu v prípade súbežného podávania s COC zvyšovať plazmatickú koncentráciu estrogénu, gestagénu alebo oboch.

V štúdií s opakovaným podaním kombinácie liečiv drospirenón (3 mg/deň) / etinylestradiol (0,02 mg/deň) súbežné podávanie silného CYP3A4 inhibítora ketokonazolu po dobu 10 dní zvýšilo AUC (0-24h) drospirenónu 2,7-násobne a etinylestradiolu 1,4-násobne.

Preukázalo sa, že súbežné užívanie etorikoxibu v dávke 60 až 120 mg/deň a kombinovanej hormonálnej antikoncepcie obsahujúcej 0,035 mg etinylestradiolu zvyšuje plazmatickú koncentráciu etinylestradiolu 1,4-až 1,6-násobne v uvedenom poradí.

- Účinky YAZU na užívanie iných liekov

COC môže ovplyvňovať metabolizmus niektorých iných liečiv. Teda môže ich koncentrácie v plazme a tkanivách buď zvyšovať (napr. cyklosporín) alebo znižovať (napr. lamotrigín).

Z *in vivo* štúdií zameraných na liekové interakcie u dobrovoľníkov ženského pohlavia užívajúcich omeprazol, simvastatín alebo midazolam ako značkovací substrát vyplýva, že klinicky relevantná interakcia drospirenónu v dávke 3 mg s metabolizmom ďalších liečiv, sprostredkovaným enzýmom cytochróm P450, je nepravdepodobná.

Klinické údaje naznačujú inhibíciu klírensu substrátov CYP1A2 etinylestradiolom, ktorá spôsobuje slabý (napr. teofylín) alebo stredný (napr. tizanidín) nárast ich plazmatickej koncentrácie.

- Farmakodynamické interakcie

Súbežné užívanie s liekmi obsahujúcimi ombitasvir/paritaprevir/ritonavir a dasabuvir, s ribavirínom alebo bez ribavirínu, môže zvýšiť riziko zvýšenia hladiny ALT (pozri časti 4.3 a 4.4).

Preto musia užívateľky YAZ pred začiatkom liečby s týmto kombinovaným liekovým režimom prejsť na alternatívnu metódu antikoncepcie (napr. antikoncepciu obsahujúcu iba gestagén alebo nehormonálne metódy). YAZ sa môže opäť začať užívať 2 týždne po ukončení liečby týmto kombinovaným liekovým režimom.

U pacientok, ktoré nemajú obličkovú nedostatočnosť, súbežné užívanie drospirenónu a inhibítorov ACE alebo nesteroidných antiflogistík (NSAID) nepreukázalo významný vplyv na hladinu draslíka v sére. Súbežné užívanie YAZU a antagonistov aldosterónu alebo draslík šetriacich diuretík sa však neštudovalo. V tomto prípade sa musí koncentrácia draslíka v sére stanoviť počas prvého liečebného cyklu. Pozri tiež časť 4.4.

- Iné druhy interakcií

Laboratórne vyšetrenia

Užívanie kontraceptívnych steroidov môže ovplyvniť výsledky niektorých laboratórných testov, vrátane biochemických parametrov pečeneových, tyreoidálnych, adrenálnych a renálnych funkcií, plazmatických koncentrácií (väzbových) proteínov napr. globulínu viažuceho kortikosteroidy a lipidových/lipoproteínových frakcií, parametrov metabolizmu sacharidov a parametrov koagulácie a fibrinolýzy. Zmeny však zvyčajne zostávajú v rozmedzí referenčných laboratórných hodnôt. Svojím miernym antimineralokortikoidným pôsobením drospirenón zapríčiňuje zvýšenie aktivity renínu a aldosterónu v plazme.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

YAZ nie je indikovaný počas gravidity.

Ak v priebehu užívania YAZU dôjde ku gravidite, liek sa musí okamžite vysadiť. Rozsiahle epidemiologické štúdie neodhalili zvýšené riziko vrodených chýb u detí narodených ženám, ktoré užívali COC pred otehotnením, ani teratogénny vplyv COC, nedopatrením užívaných počas gravidity.

Štúdie na zvieratách preukázali nežiaduce účinky počas gravidity a laktácie (pozri časť 5.3). Nežiaduce účinky v dôsledku hormonálneho účinku liečiv sa na základe výsledkov týchto štúdií na zvieratách nedajú vylúčiť. Celkové skúsenosti s používaním COC počas gravidity však neposkytujú dôkazy o konkrétnom nežiaducom pôsobení na ľudí.

Dostupné údaje ohľadom používania YAZU počas gravidity sú príliš obmedzené na vyvodenie záverov, týkajúcich sa negatívneho pôsobenia YAZU na graviditu, zdravie plodu alebo novorodenca. V súčasnosti nie sú dostupné žiadne významné epidemiologické údaje.

Pri opätovnom začatí užívania YAZU treba vziať do úvahy zvýšené riziko VTE v období po pôrode. (pozri časti 4.2. a 4.4.)

Dojčenie

COC môžu ovplyvniť laktáciu, pretože môžu znižovať množstvo a meniť zloženie materského mlieka. Z tohto dôvodu sa užívanie COC vo všeobecnosti neodporúča, až kým matka úplne neprestane dieťa dojčiť. V priebehu užívania COC sa do materského mlieka môžu vylučovať malé množstvá kontraceptívnych steroidov a/alebo ich metabolitov. Tieto množstvá môžu mať vplyv na dieťa.

Fertilita

YAZ je indikovaný na zabránenie otehotnenia. Ďalšie informácie na obnovenie plodnosti, pozri časť 5.1.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Neuskutočnili sa žiadne štúdie o účinkoch na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. U žien užívajúcich COC sa nepozorovali žiadne vplyvy na schopnosť viesť vozidlá alebo obsluhovať stroje.

4.8 Nežiaduce účinky

Informácie o závažných nežiaducich účinkoch vyskytujúcich sa u používateľiek COC nájdete aj v časti 4.4.

V priebehu užívania YAZU sa hlásili nasledovné nežiaduce reakcie:

V nižšie uvedenej tabuľke sú hlásené nežiaduce reakcie zoradené podľa MedDRA triedy orgánových systémov (MedDRA SOCs). Frekvencie výskytu vychádzajú z údajov z klinických skúšaní. Na popis určitej reakcie, jej synonymum a súvisiacich stavov je uvedený najvhodnejší pojem podľa terminológie MedDRA.

Nežiaduce reakcie, ktoré súviseli s používaním YAZU ako perorálnej antikoncepcie alebo na liečbu stredne závažných acne vulgaris podľa MedDRA triedy orgánových systémov a terminológie MedDRA

Trieda orgánového systému (MedDRA)	časté (≥1/100 až <1/10)	menej časté (≥1/1 000 až <1/100)	zriedkavé (≥1/10 000 až <1/1 000)	neznáme (z dostupných údajov)
Infekcie a nákazy			kandidóza	
Poruchy krvi a lymfatického systému			anémia, trombocytémia	
Poruchy imunitného systému			alergické reakcie	precitlivenosť
Poruchy endokrinného systému			poruchy endokrinného systému	
Poruchy metabolizmu a výživy			zvýšená chuť do jedla, anorexia, hyperkaliémia, hyponatriémia	
Psychické poruchy	emocionálna labilita	depresia, nervozita, somnolencia	anorgazmia, insomnia	
Poruchy nervového systému	bolesť hlavy	závrat, parestézia	vertigo, tremor	
Poruchy oka			konjunktivitída, suché oči, poruchy videnia	
Poruchy srdca a srdcovej činnosti			tachykardia	
Poruchy ciev		migréna, kŕčové žily, hypertenzia	flebitída, cievne poruchy, epistaxa, synkopa, venózna tromboembólia (VTE), arteriálna tromboembólia (ATE)	
Poruchy gastrointestinálneho traktu	nauzea	bolesť brucha, vracanie, dyspepsia, flatulencia, gastritída, hnačka	zväčšené brucho, gastrointestinálna porucha, pocit plnosti žalúdka a čriev, hiátová hernia, orálna kandidóza, zápcha, sucho v ústach	

Trieda orgánového systému (MedDRA)	časté (≥1/100 až <1/10)	menej časté (≥1/1 000 až <1/100)	zriedkavé (≥1/10 000 až <1/1 000)	neznáme (z dostupných údajov)
Poruchy pečene a žlčových ciest			bolesť žlčníka a žlčovodov, cholecystitída	
Poruchy kože a podkožného tkaniva		akné, pruritus, vyrážka	chloazma, ekzém, alopecia, akneiformná dermatitída, suchá koža, erythema nodosum, hypertrichóza, poruchy kože, kožné strie, kontaktná dermatitída, fotosenzitívna dermatitída, kožné uzlíky	erythema multiforme
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva		bolesť chrbta, bolesť končatín, svalové kŕče		
Poruchy reprodukčného systému a prsníkov	bolesť prsníkov, metrorágia,* amenorea	vaginálna kandidóza, bolesť v panve, zväčšenie prsníkov, fibrocystické prsníky, krvácanie z maternice/pošvy,* výtok z pohlavných orgánov, návaly horúčavy, vaginitída, menštruačné poruchy, dysmenorea, hypomenorea, menorágia, suchosť v pošve, podozrivý nález pri PAP teste, znížené libido	dyspareunia, vulvovaginitída, krvácanie po pohlavnom styku, krvácanie z vysadenia, cysty v prsníkoch, hyperplázia prsníkov, neoplazmy prsníkov, polypy v krčku maternice, atrofia endometria, ovariálne cysty, zväčšenie maternice	
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania		asténia, zvýšené potenie, edém (generalizovaný edém, periférny edém, edém tváre)	nevoľnosť	

Trieda orgánového systému (MedDRA)	časté (≥1/100 až <1/10)	menej časté (≥1/1 000 až <1/100)	zriedkavé (≥1/10 000 až <1/1 000)	neznáme (z dostupných údajov)
Laboratórne a funkčné vyšetrenia		prírastok telesnej hmotnosti	úbytok telesnej hmotnosti	

* nepravidelnosti krvácania zvyčajne vymiznú pokračovaním liečby

Popis vybraných nežiaducich reakcií

U žien používajúcich CHC sa pozorovalo zvýšené riziko vzniku arteriálnych a venózných trombotických a tromboembolických udalostí vrátane infarktu myokardu, cievnej mozgovej príhody, prechodných ischemických záchvatov, venóznej trombózy a pľúcnej embólie, ktoré sú podrobnejšie uvedené v časti 4.4.

Nasledovné závažné nežiaduce udalosti, ktoré sa hlásili u žien užívajúcich COC, sú analyzované v časti 4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní:

- venózne tromboembolické poruchy;
- arteriálne tromboembolické poruchy;
- hypertenzia,
- nádory pečene,
- výskyt alebo zhoršenie stavov, u ktorých súvislosť s užívaním COC nie je presvedčivá: Crohnova choroba, ulcerózna kolitída, epilepsia, maternicové myómy, porfýria, systémový lupus erythematosus, herpes gestationis, Sydenhamova chorea, hemolyticko-uremický syndróm, cholestatická žltáčka,
- chloazma,
- akútne alebo chronické poruchy funkcie pečene si môžu vyžadovať prerušenie užívania COC, až kým sa markery funkcie pečene nevrátia na referenčné hodnoty,
- u žien s hereditárnym angioedémom môže podávanie exogénnych estrogénov vyvolať alebo zhoršiť jeho symptómy.

U používateľiek kombinovanej perorálnej antikoncepcie je veľmi mierne zvýšená frekvencia diagnózy rakoviny prsníka. Pretože výskyt rakoviny prsníka je u žien do 40 rokov zriedkavý, zvýšený počet diagnostikovanej rakoviny prsníka je v pomere k celkovému riziku rakoviny prsníka malý. Kauzalita s užívaním COC nie je známa. Ďalšie informácie pozri v častiach 4.3 a 4.4.

Interakcie

Interakcie COC s inými liečivami (induktory enzýmov) môžu spôsobiť medzimenštruačné krvácanie a/alebo zlyhanie antikoncepcnej ochrany (pozri časť 4.5).

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na Štátny ústav pre kontrolu liečiv, Sekcia klinického skúšania liekov a farmakovigilancie, Kvetná ul. 11, SK-825 08 Bratislava 26, Tel: + 421 2 507 01 206, Fax: + 421 2 507 01 237, e-mail: neziaduce.ucinky@sukl.sk. Tlačivo na hlásenie nežiaduceho účinku je na webovej stránke www.sukl.sk v časti Lieky/Bezpečnosť liečiv. Formulár na elektronické podávanie hlásení: <https://portal.sukl.sk/eskadra/>.

4.9 Predávkovanie

S predávkovaním YAZU ešte nie sú skúsenosti. Na základe celkových skúseností s kombinovanou perorálnou antikoncepciou sa môžu v prípade predávkovania aktívnymi tabletami vyskytnúť tieto príznaky: nauzea, vracanie a krvácanie z vysadenia. Krvácanie z vysadenia sa môže objaviť aj u dievčat pred menarché, ktoré tento liek užijú omylom. Antidotá neexistujú a ďalšia liečba má byť symptomatická.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina (ATC): Gestagény a estrogény, fixná kombinácia
ATC kód: G03AA12

Pearlov index zlyhania metódy: 0,41 (95% horný obojstranný interval spoľahlivosti: 0,85)
Celkový Pearlov index (zlyhanie metódy + zlyhanie pacienta): 0,80 (95% horný obojstranný interval spoľahlivosti: 1,30).

Antikoncepčný účinok YAZU je založený na spolupôsobení rôznych faktorov. Najdôležitejšie z nich sú inhibícia ovulácie a zmeny endometria.

Počas štúdie trvajúcej tri cykly, a ktorá sledovala inhibíciu ovulácie a porovnávala podávanie drospirenonu 3 mg/ etinylestradiolu 0,020 mg v 24 dennom dávkovacom režime oproti 21 dennému dávkovaciemu režimu, vykázal 24 denný režim väčšie potlačenie vývoja folikulov. Po zámerne vyvolaných chybách dávkovania počas tretieho cyklu liečby sa u viac žien s 21 denným režimom preukázala ovariálna aktivita, vrátane zvýšeného rizika ovulácie v porovnaní s používateľkami s 24 denným režimom. Ovariálna aktivita sa počas cyklu ukončenia liečby vrátila na úroveň pred začatím liečby u 91,8 % používateľiek na 24 dennom režime.

YAZ je kombinovaná perorálna antikoncepcia obsahujúca etinylestradiol a gestagén drospirenon. V terapeutickom dávkovaní má drospirenon tiež antiandrogénne a mierne antimineralokortikoidné vlastnosti. Nemá estrogénny, glukokortikoidný ani antiglukokortikoidný účinok. Na základe toho je farmakologický profil drospirenonu veľmi podobný prirodzenému hormónu progesterónu.

Z klinických štúdií vyplýva, že mierne antimineralokortikoidné vlastnosti YAZU vedú k miernemu antimineralokortikoidnému pôsobeniu.

Na posúdenie účinnosti a bezpečnosti YAZU u žien so stredne ťažkým acne vulgaris sa vykonali dve multicentrické, dvojito zaslepené, randomizované, placebom kontrolované štúdie.

Po šiestich mesiacoch liečby YAZOM v porovnaní s placebom preukázal štatisticky významne väčšie 15,6 %-né (49,3 % verus 33,7 %) zníženie u zápalových lézií, 18,5 %-né (40,6% verus 22,1 %) u nezápalových lézií a 16,5 %-né (44,6 % verus 28,1 %) u celkového počtu lézií. Okrem toho vyššie percento jedincov 11,8 % (18,6 % verus 6,8 %) malo hodnotenie pleti „čistá“ alebo „takmer čistá“ podľa škály ISGA (Investigator's Static Global Assessment).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

- Drospirenon

Absorpcia

Drospirenon sa po perorálnom podaní rýchlo a takmer úplne absorbuje. Maximálne koncentrácie liečiva v sére okolo 38 ng/ml sa dosiahnu asi za 1-2 hodiny po jednorazovom podaní. Biologická dostupnosť je medzi 76 a 85%. Súbežné požitie potravy nemá na biologickú dostupnosť drospirenonu žiadny vplyv.

Distribúcia

Po perorálnom podaní sérové koncentrácie drospirenonu klesajú s terminálnym polčasom 31 h. Drospirenon sa viaže na sérový albumín a neviaže sa na globulín viažuci pohlavné hormóny (SHBG) ani na globulín viažuci kortikoidy (CBG). Len 3-5% z celkovej sérovej koncentrácie liečiva je vo forme

voľného steroidu. Zvýšenie SHBG indukované etinylestradiolom neovplyvňuje väzbu drospireónu na sérové proteíny. Priemerný zdanlivý distribučný objem drospireónu je $3,7 \pm 1,2$ l/kg.

Biotransformácia

Drospireón sa po perorálnom podaní rozsiahlo metabolizuje. Hlavnými metabolitmi v plazme sú kyslé formy drospireónu, vznikajúce otvorením laktónového kruhu, a 4,5-dihydrodrospireón-3-sulfát, tvorený redukciami a následnou sulfatáciou. Drospireón podlieha tiež oxidačnému metabolizmu katalyzovaného prostredníctvom CYP3A4.

Drospireón je schopný v *in vitro* podmienkach slabo až stredne inhibovať enzýmy cytochrómu P450 CYP1A1, CYP2C9, CYP2C19 a CYP3A4.

Eliminácia

Metabolický klírens drospireónu v sére je $1,5 \pm 0,2$ ml/min/kg. Drospireón sa vylučuje v nezmenenej forme len v stopových množstvách. Metabolity drospireónu sa vylučujú stolicou a močom s vylučovacím koeficientom približne 1,2 až 1,4. Polčas vylúčenia metabolitov močom a stolicou je asi 40 h.

Rovnovážny stav

V priebehu liečebného cyklu sa maximálna rovnovážna koncentrácia drospireónu v sére asi 70 ng/ml dosiahne po asi 8 dňoch liečby. V dôsledku pomeru terminálneho polčasu a dávkovacieho intervalu sa koncentrácie drospireónu v sére zvýšia približne trojnásobne.

Osobitné populácie

Vplyv poruchy funkcie obličiek

U žien s miernym poškodením obličiek (klírens kreatinínu CL_{Cr} 50-80 ml/min) boli sérové koncentrácie drospireónu v rovnovážnom stave porovnateľné s koncentraciami u žien s normálnou funkciou obličiek. Koncentrácie drospireónu v sére boli v priemere o 37% vyššie u žien so stredne závažným poškodením obličiek (CL_{Cr} 30-50 ml/min) v porovnaní s hladinami u žien s normálnou funkciou obličiek. Liečba drospireónom bola dobre tolerovaná aj u žien s miernym až stredne závažným poškodením obličiek. Liečba drospireónom nepreukázala žiadny klinicky významný vplyv na koncentráciu draslíka v sére.

Vplyv poruchy funkcie pečene

U dobrovoľníčok so stredne závažným poškodením pečene bol v štúdiu s jednorazovým podaním pozorovaný približne 50%-ný pokles v perorálnom klírense (CL/F) v porovnaní s dobrovoľníčkami s normálnou funkciou pečene. Pozorované zníženie klírnsu drospireónu u dobrovoľníčok so stredne závažným poškodením pečene nevyústilo do žiadnych zjavných rozdielov v koncentrácii sérového draslíka. Zvýšenie koncentrácií sérového draslíka nad hornú hranicu normy normálneho rozpätia nebolo pozorované dokonca ani u diabetičiek a pri súbežnej liečbe spironolaktómom (dva predispozičné faktory hyperkaliémie). To vedie k záveru, že drospireón je u pacientok s miernym alebo stredne závažným poškodením pečene (Child-Pugh B) dobre tolerovaný.

Etnické skupiny

Neboli pozorované klinicky významné rozdiely vo farmakokinetike drospireónu a etinylestradiolu medzi Japonkami a používateľkami kaukazskej rasy.

- Etinylestradiol

Absorpcia

Perorálne podaný etinylestradiol sa absorbuje rýchlo a úplne. Vrchol plazmatickej koncentrácie, približne 33 pg/ml, sa dosiahne za 1-2 hodiny po jednorazovom perorálnom podaní. Absolútna biologická dostupnosť je v dôsledku presystémovej konjugácie a first-pass metabolizmu približne 60 %. Súbežné prijímanie potravy znížilo biologickú dostupnosť etinylestradiolu u asi 25 % skúmaných jedincov, zatiaľ čo u ostatných sa nepozorovala žiadna zmena.

Distribúcia

Sérové koncentrácie etinylestradiolu klesajú v dvoch fázach, terminálna distribučná fáza je charakterizovaná polčasom približne 24 hodín. Etinylestradiol sa vysoko ale nešpecificky viaže na albumín v sére (približne 98,5 %) a indukuje zvýšenie plazmatických koncentrácií SHBG a globulínu, viažuceho kortikoidy (CBG). Zdanlivý distribučný objem je asi 5 l/kg.

Biotransformácia

Etinylestradiol významne podlieha first-pass metabolizmu v stenách čriev a v pečeni. Etinylestradiol sa primárne metabolizuje formou aromatickej hydroxylácie, pričom vzniká široká škála hydroxylovaných a metylovaných metabolitov, ktoré sa vyskytujú vo forme voľných metabolitov ako aj glukuronidových a sulfátových konjugátov. Metabolický klírens etinylestradiolu je približne 5 ml/min/kg.

In vitro, etinylestradiol je reverzibilný inhibítor CYP2C19, CYP1A1 a CYP1A2 ako aj inhibítor mechanizmu účinku CYP3A4/5, CYP2C8, a CYP2J2.

Eliminácia

Etinylestradiol sa v nezmenenej forme nevylučuje vo významnom množstve. Metabolity etinylestradiolu sa vylučujú močom a žľou v pomere 4:6. Polčas vylučovania metabolitov je asi 1 deň.

Rovnovážny stav

Rovnovážny stav sa dosiahne v druhej polovici liečebného cyklu a sérové koncentrácie etinylestradiolu sa zvýšia 2,0 až 2,3-násobne.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Na laboratórnych zvieratách sa účinky drospirenonu a etinylestradiolu obmedzili na tie, ktoré sa spájajú so známym farmakologickým pôsobením. Najmä štúdie reprodukčnej toxicity neodhalili na zvieratách embryotoxické a fetotoxické účinky, ktoré sú považované za druhovo špecifické. Pri podaní dávok prekračujúcich dávky pri užívaní YAZU sa pozorovalo pôsobenie na pohlavné diferencovanie na plodoch potkanov, ale nie u opíc. Štúdie hodnotiace environmentálne riziko preukázali, že etinylestradiol a drospirenon majú potenciál predstavovať riziko pre vodné prostredie (pozri časť 6.6).

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Aktívne filmom obalené tablety (svetloružové): Placebo filmom obalené tablety (biele)

Jadro tablety:

monohydrát laktózy
kukuričný škrob
magnéziumstearát (E 470b)

monohydrát laktózy
mikrokryštalická celulóza
magnéziumstearát (E 470b)

Filmový obal tablety:

hypromelóza (E 464)
mastenec (E 553b)
oxid titaničitý (E 171)
červený oxid železitý (E 172)

hypromelóza (E 464)
mastenec (E 553b)
oxid titaničitý (E 171)

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

5 rokov.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Priehľadný blister PVC/hliník v kartónovom rozkladacom obale.

Veľkosti balenia:

1x28 filmom obalených tabliet

3x28 filmom obalených tabliet

6x28 filmom obalených tabliet

13x28 filmom obalených tabliet

Každý blister obsahuje 24 svetloružových aktívnych filmom obalených tabliet a 4 biele placebo filmom obalené tablety.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Tento liek môže predstavovať riziko pre životné prostredie (pozri časť 5.3). Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Bayer, spol. s r.o.
Karadžičova 2
811 09 Bratislava
Slovensko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

Reg. č.: 17/0217/08-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 28. mája 2008

Dátum posledného predĺženia registrácie: 20. septembra 2013

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

09/2019