

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

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

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

24 heleroosat õhukese polümeerikattega tabletti.

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

INN. *Ethinylestradiolum, drospirenonum*.

Abiaine: 46 mg laktoosi.

4 valget õhukese polümeerikattega platseebotabletti (toimeaineta).

Tablett ei sisalda toimeaineid.

Abiaine: 22 mg laktoosi.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Õhukese polümeerikattega tablett.

Toimeainet sisaldav tablett on heleroosa, ümmargune, kaksikkumer, mille ühel küljel on reljeefne korrapärane kuusnurk, mille sees tähed "DS".

Platseebotablett on valge, ümmargune, kaksikkumer, mille ühel küljel on reljeefne korrapärane kuusnurk, mille sees tähed "DP".

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Raseduse vältimine.

YAZ'i väljakirjutamisel tuleb võtta arvesse konkreetsel naisel käesoleval hetkel esinevaid riskifaktoreid, eriti venoosse trombemboolia (VTE) riskifaktoreid, ja seda, milline on VTE risk koos YAZ'iga võrreldes teiste kombineeritud hormonaalsete kontratseptiividega (KHK) (vt lõigud 4.3 ja 4.4).

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Manustamine: suukaudne.

Kuidas YAZ'i võtta

Tablette tuleb võtta iga päev enam-vähem samal kellaajal, vajadusel koos vähesese koguse veega. Tablette võetakse blisterpakendil näidatud järjekorras. Tablette tuleb võtta pidevalt. 28 järjestikusel päeval võetakse iga päev üks tablett. Ravi järgmise pakendiga alustatakse päeval, mis järgneb eelmise pakendi viimase tableti võtmise päevale. Menstruatsioonitaoline veritsus algab tavaliselt 2...3 päeval alates platseebotablettide võtmisest (viimane rida) ja ei pruugi olla lõppenud enne uue pakendi alustamist.

Kuidas alustada YAZ'i võtmist

- Kui eelmisel kuul pole hormonaalset kontratseptsiooni kasutatud
Tablettide võtmist tuleb alustada menstruatsioonitsükli esimesel päeval (st päeval, kui algab veritsus).
- Üleminek kombineeritud hormonaalselt kontratseptiivilt (kombineeritud suukaudne kontratseptiiv (KSK), tuperõngas või transdermaalne plaaster)
Eelistatult tuleb YAZ'i võtmist alustada eelnevalt kasutatud KSK viimase toimeainet sisaldava tableti võtmisele järgneval päeval, kuid hiljemalt eelneva KSK tabletivaba perioodi või platseebotablettide järgsel päeval. Tuperõnga või transdermaalse plaastri kasutamise korral tuleb YAZ'i võtmist alustada eelistatavalt vahendi eemaldamise päeval, kuid hiljemalt siis, kui oleks pidanud toimuma järgmine manustamine.
- Üleminek ainult gestageeni sisaldavalt meetodilt (ainult gestageeni sisaldavad rasestumisvastased tabletid e „pillid“, süst või implantaat) või gestageeni vabastavalt emakasiseselt vahendilt.
Naine võib ainult gestageeni sisaldavatel rasestumisvastastelt tablettidelt YAZ'ile ümber lülituda ükskõik millisel päeval (implantaadi või emakasisese vahendi kasutamisel selle eemaldamise päeval; süstitava preparaadi korral päeval, mil peaks tehtama järgmine süst), kuid naist tuleb kõikidel juhtudel nõustada, et esimesel seitsmel tabletivõtmise päeval tuleb lisaks kasutada mõnda barjäärimeetodit.
- Esimese trimestri abordi järgselt.
Naine võib alustada kombineeritud rasestumisvastaste tablettide võtmist kohe. Sel juhul ei ole täiendavad rasestumisvastased meetodid vajalikud.
- Sünnituse või teise trimestri abordi järgselt.
Naist tuleb nõustada, et kontratseptsiooni alustataks 21...28 päeva möödumisel sünnitusest või teise trimestri abordist. Kui alustatakse hiljem, on soovitatav esimesel seitsmel päeval kasutada lisaks barjäärimeetodit. Kui naine on juba seksuaalvahekorras olnud, tuleb enne KSK võtmise alustamist välistada rasedus või oodata ära esimene menstruatsioon.
Teavet imetavate naiste kohta vt lõigust 4.6.

Kui tablette on jäänud võtmata

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

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

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

Vahelejäänud tablettide osas tuleb juhinduda järgmisest kahest põhireeglist:

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

Ülaltoodust lähtudes võib anda järgmisi soovitusi:

- Päevad 1...7

Naine peab võtma viimase võtmatajäänud tableti niipea, kui see talle meenub, isegi kui see tähendab, et ta peab võtma kaks tabletti samal ajal. Edasi tuleb tablette võtta tavalisel ajal. Peale selle tuleb järgmisel seitsmel päeval kasutada lisaks mõnda barjäärimeetodit, näiteks kondoomi. Kui naine on tableti võtmatajätmisele eelnenud seitsme päeva jooksul olnud seksuaalvahekorras, tuleb arvestada võimaliku rasedusega. Mida rohkem tablette on võtmata jäänud ja mida lähemale jäävad unustatud tabletid platseebotablettide faasile, seda suurem on rasestumise oht.

- Päevad 8...14

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

- Päevad 15...24

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

1. Naine peab võtma võtmatajäänud tableti niipea, kui see talle meenub, isegi kui see tähendab, et ta peab võtma kaks tabletti samal ajal. Edasi võetakse tablette tavalisel ajal, kuni toimeainega tabletid on otsas. Viimase rea neli platseebotabletti tuleb ära visata. Kohe tuleb alustada järgmise blisterpakendiga. Tõenäoliselt ei esine kasutajal menstruatsioonitaolist vereeritust enne, kui teise pakendi toimeainet sisaldavad tabletid on lõpuni kasutatud, kuid tal võib tablettide võtmise ajal esineda määrimist või tsüklivälist veritsust.

2. Naisele võib ka soovitada lõpetada käesolevast blisterpakendist toimeainega tablettide võtmine. Selle asemel tuleb võtta kuni neli päeva (arvestades sisse ka tableti võtmatajätmise päevad) viimase rea platseebotablette ning edasi jätkata järgmise blisterpakendiga.

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

Soovitused seedetrakti häirete korral

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

Kuidas menstruatsioonitaolist vereeritust edasi lükata

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

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

4.3 Vastunäidustused

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

- Venosne trombemboolia (VTE) või selle tekkerisk
 - Venosne trombemboolia - käesolev (antikoagulant-ravil) või anamneesis (nt süvaveenitromboos või kopsuemboolia).
 - Teadaolev pärilik või omandatud eelsoodumus venoosse trombemboolia tekkeks, nt aktiveeritud C-valgu (APC) resistentsus (sh V faktori Leideni mutatsioon), antitrombiin-III vaegus, C-valgu vaegus, S-valgu vaegus.

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

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Hoiatused

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

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

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

- **Vereringe häired**

Venoosse trombemboolia (VTE) risk

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

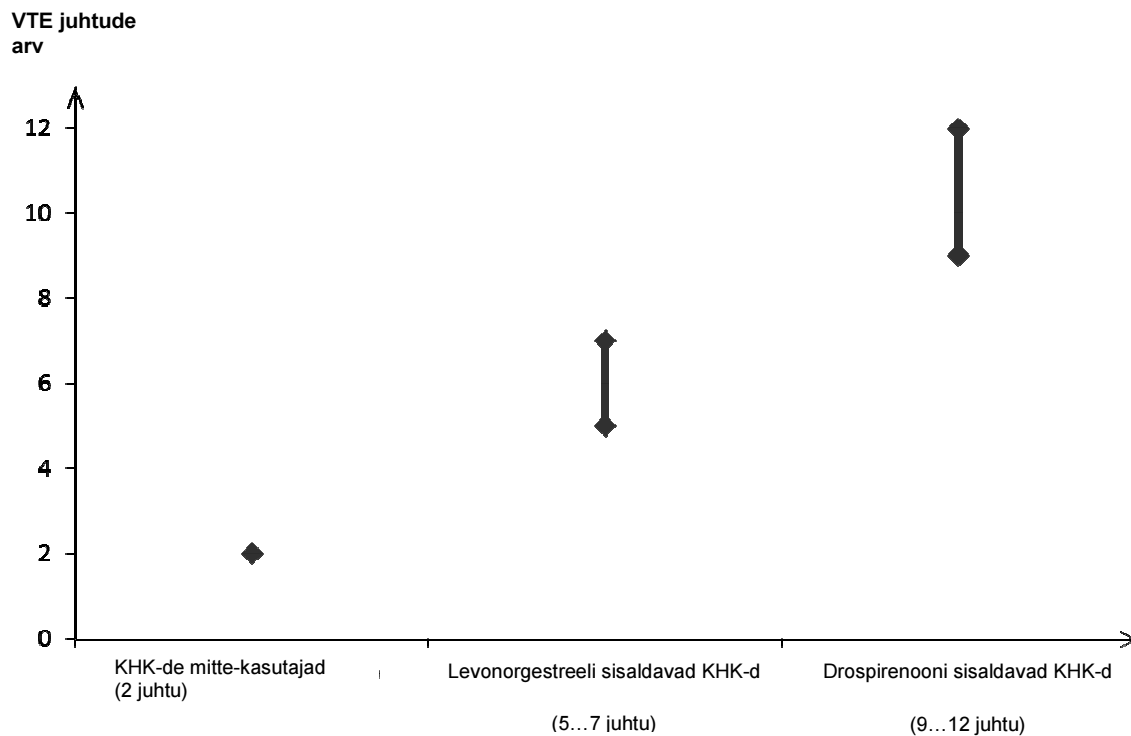
Naistel, kes ei kasuta KHK-d ja ei ole rasedad, tekib VTE ühe aasta jooksul ligikaudu kahel naisel 10 000-st. Sõltuvalt olemasolevatest riskifaktoritest (vt allpool), võib see risk olla individuaalselt ka palju kõrgem.

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

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

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

VTE juhtude arv 10 000 naise kohta ühes aastas



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

VTE riskifaktorid

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

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

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

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

Tabel. VTE riskifaktorid

Riskifaktor	Märkus
Rasvumine (kehamassiindeks üle 30 kg/m ²)	KMI tõusuga suureneb risk märkimisväärselt. Eriti oluline on seda arvestada juhul, kui esineb ka teisi riskifaktoreid.
Pikaajaline liikumatus, suurem kirurgiline protseduur, mis tahes jalgade või vaagnapiirkonna operatsioon, neurokirurgia või ulatuslik trauma Märkus: ajutine liikumatus, sh lennureis kestusega üle 4 tunni, võib samuti olla VTE riskifaktoriks, eriti naistel, kellel esineb ka teisi riskifaktoreid	Nendel juhtudel on soovitatav pilli kasutamine katkestada (plaanilise kirurgilise protseduuri korral vähemalt neli nädalat varem) ja mitte taasalustada enne, kui täielikust liikumisvõime taastumisest on möödunud kaks nädalat. Soovimatu raseduse vältimiseks tuleb kasutada muud rasestumisvastast vahendit. Kui YAZ'i kasutamist ei ole eelnevalt katkestatud, tuleb kaaluda tromboosivastast ravi.
Esinemine perekonnas (venoosne trombemboolia õdedel/vendadel või vanematel, eriti just suhteliselt noores eas, nt enne 50. eluaastat)	Päriliku eelsoodumuse kahtlusel tuleb enne mis tahes KHK määramise otsust saata naine eriarsti konsultatsioonile.
Teised VTE-ga seotud haigusseisundid	Vähkkasvaja, süsteemne erütematoosluupus, hemolüütilis-ureemiline sündroom, krooniline põletikuline soolehaigus (Crohni tõbi või haavandiline koliit) ja sirprakuline aneemia.
Vanuse tõus	Eriti üle 35 aasta.

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

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

VTE sümptomid (süvaveenitromboos ja kopsuemboolia)

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

Süvaveenitromboosi sümptomid võivad olla:

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

Kopsuemboolia sümptomid võivad olla:

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

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

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

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

Arteriaalse trombemboolia (ATE) risk

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

ATE riskifaktorid

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

Tabel. ATE riskifaktorid

Riskifaktor	Märkus
Vanuse tõus	Eriti üle 35 aasta.
Suitsetamine	Naistel tuleb soovitada mitte suitsetada, kui nad soovivad kasutada KHK-d. Üle 35-aastastel naistel, kes jätkavad suitsetamist, tuleb tungivald soovitada kasutada mõnda teist rasestumisvastast meetodit.
Hüpertensioon	
Rasvumine (kehamassiindeks üle 30 kg/m ²)	KMI tõusuga suureneb risk märkimisväärselt. Eriti oluline naistel, kellel esineb ka teisi riskifaktoreid.
Esinemine perekonnas (arteriaalne trombemboolia õdedel/vendadel või vanematel, eriti just suhteliselt noores eas, nt enne 50. eluaastat)	Päriliku eelsoodumuse kahtluse korral tuleb enne mis tahes KHK määramise otsust saata naine eriarsti konsultatsioonile.
Migreen	Migreeni esinemissageduse või raskusastme suurenemine (mis võib olla tserebrovaskulaarse häire varajaseks sümptomiks) KHK kasutamise ajal võib olla ravimi kasutamise kohese katkestamise põhjuseks.
Teised vaskulaarsete häiretega seotud haigusseisundid	Suhkurtõbi, hüperhomotsüsteineemia, südameklapi kahjustus ja kodade virvendus, düslipoproteineemia ja süsteemne erütematoosluupus.

ATE sümptomid

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

Tserebrovaskulaarse haiguse sümptomid võivad olla:

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

Ajutised sümptomid viitavad mööduvale isheemilisele atakile (TIA).

Müokardiinfarkti sümptomid võivad olla:

- valu, ebamugavustunne, survetunne, raskustunne, pigistus- või täistunne rindkeres, käsivarres või rinnaku all;

- ebamugavustunne, mis kiirgub selga, lõuga, kõripiirkonda, käsivarde, kõhtu;
- täistunne, seedehäired või lämbumistunne;
- higistamine, iiveldus, oksendamine või pearinglus;
- äärmine nõrkus, ärevus või õhupuudus;
- kiire või ebakorrapärane südamerütm.

- Kasvajad

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

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

Harvadel juhtudel on KSK-de kasutajatel teatatud healoomulistest ja veel harvem pahaloomulistest maksakasvajatest. Üksikjuhtudel on need kasvajad viinud eluohtliku intraabdominaalse verejooksu tekkeni. Tugeva ülakõhuvalu, maksa suurenemise või intraabdominaalse verejooksu sümptomite tekke korral tuleb KSK-sid võtvatel naistel diferentsiaaldiagnostikas arvestada ka maksakasvaja võimalusega.

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

- Muud seisundid

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Iga heleroosa tablett sisaldab 46 mg ning iga valge tablett 22 mg laktoosi. Harvaesineva päriliku galaktoosi talumatuse, laktaasi puudulikkuse või glükoosi-galaktoosi imendumishäirega patsiendid, kes on laktoosivabal dieedil, peavad arvestama ka selle laktoosikogusega.

Meditsiiniline läbivaatus/konsultatsioon

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

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

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

Efektiivsuse vähenemine

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

Menstruaaltsükli reguleeriva toime vähenemine

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

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

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

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

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

- Teiste ravimite toime YAZ'ile

Koostoitmed teiste ravimite ja suukaudsete kontratseptiivide vahel võivad põhjustada tsükliiväliseid verejookse ja/või rasestumisvastase toime langust. Kirjanduses on kirjeldatud järgmisi koostoitmeid.

Maksa metabolism

Koostoitmed võivad tekkida ravimitega, mis indutseerivad maksaensüüme ning mille tulemusena kiireneb suguhormoonide kliirens (nt fenütoiin, barbituraadid, primidoon, karbamasepiin, rifampitsiin, bosentaan ja HIV ravimid (nt ritonaviir, nevirapiin)). Koostoitmed on võimalikud ka okskarbasepiini, topiramaadi, felbamaadi, griseofulviini ja naistepuna (*Hypericum perforatum*) sisaldavate taimsete preparaatidega. Maksimaalne ensüümide induktsioon ilmneb tavaliselt 10 päeva jooksul, kuid võib püsida vähemalt 4 nädalat pärast ravikuuri lõppu.

Sekkumine enterohepaatilisse tsirkulatsiooni

Kontratseptiooni ebaõnnestumisest on teatatud ka seoses antibiootikumide, nagu penitsilliinid ja tetratsükliinid, kasutamisega. See toimemehhanism ei ole veel selge.

Kuidas toimida

Naised, kes kasutavad lühiajaliselt ükskõik milliseid ülalmainitud ravimiklassidesse kuuluvaid ravimeid või üksikuid toimeaineid (maksaensüüme indutseerivad ravimid) ja rifampitsiini, peavad ravi ajal ja 7 päeva pärast ravi lõppu kasutama KSK-le lisaks ajutiselt ka barjäärimeetodit. Rifampitsiini võtvad naised peavad barjäärimeetodit kasutama KSK-de võtmisele lisaks nii rifampitsiini võtmise ajal kui ka 28 päeva pärast ravi lõppu.

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

Naised, kes kasutavad antibiootikume (va rifampitsiin, vt eespool) peavad ravi ajal ja 7 päeva pärast ravi lõppu kasutama lisaks ka barjäärimeetodit.

Kui ravimi koosmanustamine jätkub pärast toimeainega KSK-de lõppemist blisterpakendist, tuleb platseebotabletid ära visata ning alustada kohe uue KSK-de pakendiga.

Drospirenooni peamised metaboliidid inimese plasmas moodustuvad ilma tsütokroom P450 süsteemi osaluseta. Selle ensüümisüsteemi inhibiitorid ei mõjuta seetõttu tõenäoliselt drospirenooni metabolismi.

- YAZ'i mõju teiste ravimite toimele

Suukaudsed kontratseptiivid võivad mõjutada teatud teiste toimeainete metabolismi. Sellest tulenevalt võib nende toimeainete sisaldus plasmas ja kudedes kas suurened (nt tsüklosporiin) või väheneda (nt lamotrigiin).

Tuginedes *in vitro* inhibitsiooni uuringutele ja *in vivo* koostoitmete uuringutele vabatahtlike naispatsientidega, kes kasutasid markersubstraadina omeprasooli, simvastatiini ja midasolaami, ei ole tõenäoline, et drospirenoon annuses 3 mg mõjutaks teiste toimeainete metabolismi.

- Muud koostoitmed

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

- Laboratoorsed analüüsid

Kontratseptiivsete steroidide kasutamine võib mõjutada teatud laboratoorsete analüüsivõtmise tulemusi, sh maksa-, kilpnäärme-, neerupealise- ja neerufunktsiooni biokeemilisi parameetreid; (transport)valkude plasmasisaldust, nagu näiteks kortikosteroidide siduva globuliini ja lipiidide/lipoproteiinide fraktsioone; süsivesikute ainevahetuse parameetreid ja koagulatsiooni ning fibrinolüüsi parameetreid. Muutused

jäävad reeglina normi piiridesse. Nõrga mineralokortikoidide vastase toime tõttu suurendab drospirenoon reniini aktiivsust ja aldosterooni taset plasmas.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

YAZ ei ole näidustatud raseduse ajal.

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

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

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

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

Imetamine

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

Fertiilsus

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

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Autojuhtimise ja masinate käsitlemist mõjutavate toimete kohta ei ole uuringuid teostatud. KSK-de kasutajatel ei ole täheldatud toimet autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimele.

4.8 Kõrvaltoimed

YAZ'i kasutamise ajal on kirjeldatud järgmisi kõrvaltoimeid.

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

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

Organsüsteemi klass (MedDRA versioon 9.1)	sage ($\geq 1/100$ kuni < 1/10)	aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni < 1/100)	harv ($\geq 1/10000$ kuni < 1/1000)	teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel)
Infektsioonid ja infestatsioonid			Kandidiaas	

Organsüsteemi klass (MedDRA versioon 9.1)	sage ($\geq 1/100$ kuni < 1/10)	aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni < 1/100)	harv ($\geq 1/10000$ kuni < 1/1000)	teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel)
Vere ja lümfisüsteemi häired			Aneemia Trombotsüteemia	
Immuunsüsteemi häired			Allergiline reaktsioon	Ülitundlikkus
Endokriinsüsteemi häired			Endokriinsed häired	
Ainevahetus- ja toitumishäired			Söögiisu tõus Anoreksia Hüperkaleemia Hüponatreemia	
Psühhiaatrilised häired	Emotsionaalne labiilsus	Depressioon Närvilisus Somnolentsus	Anorgasmia Unetus	
Närvisüsteemi häired	Peavalu	Pearinglus Paresteesia	Vertiigo Treemor	
Silma kahjustused			Konjunktiviit Silmade kuivus Silmade häired	
Südame häired			Tahhükardia	
Vaskulaarsed häired		Migreen Veenilaiendid Hüpertensioon	Flebiit Vaskulaarsed häired Ninaverejooks Sünkoop Venoosne trombemboolia (VTE) Arteriaalne trombemboolia (ATE)	
Seedetrakti häired	Iiveldus	Kõhuvalu Oksendamine Düspepsia Kõhupuhitus Gastriit Kõhulahtisus	Kõhu suurenemine Seedetrakti häired Täistunne seedetraktis Hiaatuse song Suuõõne kandidiaas Kõhukinnisus Suukuivus	
Maksa ja sapiteede häired			Biliaarne valu Koletsüstiit	

Organsüsteemi klass (MedDRA versioon 9.1)	sage ($\geq 1/100$ kuni < 1/10)	aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni < 1/100)	harv ($\geq 1/10000$ kuni < 1/1000)	teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel)
Naha ja nahaaluskoe kahjustused		Akne Sügelus Lööve	Kloasmid Ekseem Alopeetsia <i>Dermatitis acneiform</i> Nahakuivus Nodoosne erüteem Hüpertrihhoos Naha kahjustus Nahastriiad Kontaktdermatiit Fotosensitiivne dermatiit Nahapaapulid	Mitmekujuline erüteem
Lihaskoe ja sidekoe kahjustused		Seljavalu Jäseme valu Lihaskrambid		
Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired	Rinnavalu Metrorraagia* Amenorröa	Vaginaalne kandidiaas Vaagna- ja rindade suurenemine Fibrotsüstilised muutused rinnanäärmetes Verejooks emakast/tupest* Voolus suguteedest Kuumahood Vaginiit Menstruatsioonihäired Düsmenorröa Hüpomenorröa Menorraagia Tupekuivus PAP-testi patoloogikahtlane tulemus Libiido langus	Düspareuunia Vulvovaginiit Seksuaalvahekorrajärgne verejooks Tsükli vaheline verejooks Rinnanäärme tsüstid Rinnanäärme hüperplaasia Rinnanäärme kasvaja Emakakaela polüüp Endomeetriumi atroofia Munasarjatsüst Emaka suurenemine	
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid		Astenia Suurenenud higistamine Tursed (generaliseerunud tursed, perifeersed tursed, näoturse)	Haiglane olek	
Uuringud		Kehakaalu tõus	Kehakaalu langus	

* ebaregulaarsed veritsused taanduvad tavaliselt ravi käigus

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

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

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

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

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

Võimalikest kõrvaltoimetest teavitamine

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

4.9 Üleannustamine

YAZ'i üleannustamise kogemused puuduvad. Kombineeritud suukaudsete kontratseptiivide kasutamisel saadud üldiste kogemuste alusel võivad toimeaineid sisaldavate tablettide üleannustamisel tekkida järgmised sümptomid: iiveldus, oksendamine ja noortel tüdrukutel vähene tupekaudne verejooks. Antidoodid puuduvad ja edasine ravi peab olema sümptomaatiline.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

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

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

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

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

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

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

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

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

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

5.2 Farmakokineetilised omadused

- Drospirenoon

Imendumine

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

Jaotumine

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

Metabolism

Suu kaudu manustatud drospirenoon läbib ulatusliku metabolisatsiooni. Peamised metaboliidid plasmas on drospirenooni happevorm, mis tekib laktooniringi avanemisel ning 4,5-dihüdro-drospirenoon-3-sulfaat. Mõlemad tekivad ilma P450 süsteemi vahendusega. Drospirenoon metaboliseeritakse väikeses ulatuses tsütokroom P450 3A4 vahendusel. Samuti on drospirenoonil tõestatud võime inhibeerida P450 3A4 ensüümi ja tsütokroomi P450 1A1, tsütokroomi P450 2C9 ja tsütokroomi P450 2C19 *in vitro*.

Eritumine

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

Tasakaalukontsentratsioon

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

Patsientide erirühmad

Neerukahjustuse mõju

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

Maksakahjustuse mõju

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

Etnilised rühmad

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

- Etinüülöstradiol

Imendumine

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

Jaotumine

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

Metabolism

Etinüülöstradiol läbib presüsteemse konjugatsiooni nii peensoole limaskestas kui ka maksas. Etinüülöstradiol metaboliseeritakse peamiselt aromaatses hüdrosüülimise teel, mille käigus tekib erinevaid hüdrosüülituid ja metüülituid metaboliite, mis on seerumis nii vabade metaboliitidena kui ka glükuroniidide ning sulfaatide konjugaatidena. Etinüülöstradioli metaboolne kliirens on ligikaudu 5 ml/min/kg.

Eritumine

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

Tasakaalukontsentratsioon

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

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Loomkatsetes piirdusid drospirenooni ja etinüülöstradioli toimed tuntud farmakoloogiliste toimetega. Eelkõige loomade reproduktsioonitoksilisuse uuringutest selgusid embrüotoksilised ja

lootetoksilised toimed, mida peetakse liigspetsiifiliseks. Kui annused olid suuremad kui YAZ'i kasutajatel, täheldati roti loodetel (kuid mitte ahvidel) mõju soolisele diferentseerumisele.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Toimeainega õhukese polümeerikattega tabletid (heleroosad) Õhukese polümeerikattega platseebotabletid (valged)

Tableti sisu:

Laktoosmonohüdraat
Maisitärklis
Magneesiumstearaat (E470b)

Laktoosmonohüdraat
Mikrokristalliline tselluloos
Magneesiumstearaat (E470b)

Tableti kate:

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

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

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

5 aastat.

6.4 Säilitamise eritingimused

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Läbipaistvad PVC/alumiinium-blistrid kartongist kalenderpakendis.

Pakendi suurused:

28 tabletti

3x28 tabletti

6x28 tabletti

13x28 tabletti

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

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Bayer Pharma AG
Müllerstraße 178
13353 Berlin
Saksamaa

8. MÜÜGILOA NUMBER

586208

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 20.06.2008

Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 29.08.2012

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Ravimiametis kinnitatud septembris 2014