

1. LEGEMIDLETS NAVN

Yaz 0,02 mg/3 mg tabletter, filmdrasjerte

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

24 lyserøde, filmdrasjerte tabletter:

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 0,020 mg etinyløstradiol (som betadeksklarat) og 3 mg drospirenon.

Hjelpestoff med kjent effekt: laktose 46 mg (som laktosemonohydrat 48,18 mg)

4 hvite, filmdrasjerte placebotabletter (inaktive):

Tabletten inneholder ikke virkestoff.

Hjelpestoff med kjent effekt: laktose 22 mg (som laktosemonohydrat 23,21 mg)

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Tablett, filmdrasjert

De aktive tablettene er svakt lyserøde, runde og med konvekse overflater, én side merket med bokstavene "DS" i en likesidet sekskant.

Placebotablettene er hvite, runde og med konvekse overflater, én side merket med bokstavene "DP" i en likesidet sekskant.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Antikonsepsjon.

Beslutningen om å forskrive Yaz bør være basert på den enkelte kvinnes nåværende risikofaktorer, spesielt risikofaktorer for venøs tromboembolisme og hvordan risikoen for venøs tromboembolisme med Yaz er sammenlignet med andre kombinerte hormonelle prevensjonsmidler (se pkt. 4.3 og 4.4).

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Administrasjonsmåte: Oral bruk.

Dosering

Hvordan Yaz skal tas

Tablettene skal tas hver dag til omtrent samme tidspunkt, om nødvendig med litt væske, i den rekkefølgen som er angitt på blisterbrettet. Tablettene skal tas kontinuerlig. Det skal tas én tablett daglig i 28 dager etter hverandre. Når ett brett er tomt, begynner man direkte på neste brett uten opphør. Blødningen starter vanligvis på dag 2 til 3 etter at det startes opp med placebotablettene (siste rekke) og vil kanskje ikke være avsluttet før neste brett påbegynnes.

Hvordan Yaz skal påbegynnes

- Ingen tidligere bruk av hormonell antikonsepsjon (i løpet av den siste måneden).

Tablettinntaket skal begynne på den første dagen i kvinnens naturlige menstruasjonssyklus (det vil si menstruasjonsblødningens første dag).

- Overgang fra en prevensjon av kombinasjonstypen (perorale kombinasjons-p-piller, vaginalring eller transdermalt plaster).

Kvinnen bør helst starte behandlingen med Yaz dagen etter den siste aktive tablett og senest dagen etter den tablettfrie perioden eller etter siste placebotablett er tatt for den tidligere prevensjonsmetoden av kombinasjonstypen. Hvis det er brukt en vaginalring eller et transdermalt plaster, skal kvinnen helst begynne å bruke Yaz samme dag som dette fjernes, men senest på tidspunktet for neste anvendelse.

- Overgang fra en metode som kun omfatter progestogen (minipille, injeksjonspreparat, implantat) eller fra et intrauterint system som frigjør progestogen (spiral).

Kvinnen kan gå over fra minipillen på en hvilken som helst dag (fra et implantat eller spiral på dagen det/den fjernes, fra et injeksjonspreparat når neste injeksjon skal gjøres), men hun bør i alle disse tilfellene anbefales å benytte annen tilleggsprevensjon (barrieremetode) de første 7 dagene etter oppstart med Yaz.

- Etter abort i første trimester

Kvinnen kan starte med Yaz umiddelbart. Det er i dette tilfellet ikke behov for ytterligere prevensjonstiltak.

- Etter fødsel eller abort i andre trimester

Det anbefales at medikasjonen startes dag 21 til 28 etter fødsel eller abort i andre trimester. Hvis medikasjonen startes senere, anbefales det å bruke annen prevensjon i tillegg de første 7 dagene. Hvis samleie allerede har skjedd, må graviditet utelukkes før behandlingen med kombinasjons-p-pillene starter, eller kvinnen må vente med å bruke preparatet til den første menstruasjonen inntreffer.

For ammende kvinner, se pkt. 4.6.

Hvis tablettene ikke tas til riktig tid

Placebotabletter fra den siste (4.) rekken i blisterbrettet kan det ses bort fra i denne sammenhengen. Likevel bør disse kastes for å unngå at placebotablettfasen utilsiktet blir forlenget. Følgende gjelder bare **aktive tabletter som er glemt**:

Hvis én tablett tas **mindre enn 24 timer for sent**, reduseres ikke antikonsepsjonsbeskyttelsen. Kvinnen skal da ta tablett så snart hun husker det. De andre tablettene skal tas til vanlig tid.

Hvis én tablett tas **mer enn 24 timer for sent**, kan dette redusere antikonsepsjonsbeskyttelsen. Følgende to grunnregler gjelder hvis tablettene ikke tas til riktig tid:

1. Den anbefalte perioden med placebotabletter (tabletter uten hormoner) er 4 dager, men inntaket av tablettene må aldri avbrytes i mer enn 7 dager.

2. Det kreves 7 dager med uavbrutt tablettinntak for å oppnå adekvat hemming av den hypotalamiske-hypofysære-ovariale aksen.

Derfor rådes det til følgende:

- Dag 1-7

Den siste tablett som ikke er tatt til riktig tid, skal tas så snart kvinnen husker det, selv om dette innebærer å ta to tabletter samtidig. Deretter skal de øvrige tablettene tas til vanlig tid. I tillegg må annen prevensjon, f.eks. kondom, brukes de neste 7 dagene. Hvis samleie har funnet sted i løpet av de foregående 7 dagene, må muligheten for graviditet vurderes. Jo flere tabletter som ikke er tatt til riktig tid, og jo nærmere dette skjer den tablettfrie perioden, desto større er faren for graviditet.

- Dag 8-14

Den siste tablett som ikke er tatt til riktig tid, skal tas så snart kvinnen husker det, selv om dette innebærer å ta to tabletter samtidig. Deretter skal de øvrige tablettene tas til vanlig tid. Under forutsetning av at tablettene er tatt riktig i de 7 dagene før den første glemte tablett, er annen prevensjon ikke nødvendig. Hvis kvinnen imidlertid har glemt å ta mer enn én tablett, må hun anbefales å bruke ekstra beskyttelse i 7 dager.

- Dag 15-24

Det er stor fare for redusert pålitelighet på grunn av den kommende placebotablettperioden. Ved å justere programmet for tablettinntaket kan man imidlertid fremdeles unngå redusert antikonsepsjonell effekt. Hvis ett av alternativene beskrevet nedenfor benyttes, er det derfor ikke nødvendig å bruke annen prevensjon i tillegg, under forutsetning av at alle tablettene er tatt riktig de 7 dagene før den første glemte tablett. Hvis dette ikke er tilfellet, må kvinnen følge det første av disse to alternativene og i tillegg bruke annen beskyttelse de neste 7 dagene.

1. Den siste tablett som ikke er tatt til riktig tid, skal tas så snart kvinnen husker det, selv om dette innebærer å ta to tabletter samtidig. Deretter fortsetter hun å ta resten av tablettene til vanlig tid inntil de aktive tablettene er brukt opp. De 4 placebotablettene fra den siste rekken skal kastes. Det neste brettet må påbegynnes så snart det gjeldende brettet er brukt opp. Det er lite sannsynlig at det inntreffer en bortfallsblødning før de siste aktive tablettene er tatt ved slutten på det andre brettet, men sporblødninger eller gjennombruddsblødninger kan inntre de dagene tablettene tas.
2. Kvinnen kan også rådes til å avbryte tablettinntaket fra det gjeldende brettet. Kvinnen skal da ta placebotablettene i siste rad i inntil 4 dager, inkludert dagene hun glemte å ta tablettene. Deretter fortsetter hun med neste brett.

Hvis kvinnen har glemt å ta tabletter og deretter ikke har noen menstruasjonsblødning i placebotablettfasen, bør det overveies om graviditet kan ha oppstått.

Råd ved gastrointestinale forstyrrelser

Ved alvorlige gastrointestinale forstyrrelser (f.eks. oppkast eller diaré) har det muligens ikke skjedd en fullstendig absorpsjon av virkestoffene i p-pillene og det må tas ytterligere svangerskapsforebyggende forholdsregler. Hvis oppkast eller kraftig diaré inntreffer i løpet av de første 3-4 timene etter inntak av aktiv tablett, bør en ny tablett tas så snart som mulig. Den nye tablett bør tas i løpet av 24 timer etter vanlig tid for tablettinntak, om mulig. Hvis det har gått mer enn 24 timer, gjelder samme retningslinjer som for tabletter som ikke tas til riktig tid (se pkt. 4.2 "Hvis tablettene ikke tas til riktig tid"). Hvis kvinnen ikke ønsker å endre det normale tabletttakingsprogrammet, må hun ta de(n) ekstra tablett(e) fra et annet brett.

Hvordan man utsetter menstruasjonen

For å utsette en menstruasjon fortsetter kvinnen med et annet brett med Yaz uten å ta placebotablettene fra det gjeldende brettet. Utsettelsen kan pågå så lenge som ønsket inntil de aktive tablettene på det andre brettet er brukt opp. I løpet av denne tiden kan det inntre en gjennombruddsblødning eller sporblødning. Yaz tas deretter på vanlig måte etter den vanlige placebotablettfasen.

For å få menstruasjon en annen dag i uken enn den vanlige, kan den kommende placebotablettfasen forkortes med så mange dager som ønskelig. Jo kortere intervallet er, desto større er faren for at det ikke vil inntre en bortfallsblødning, og at det vil inntre en gjennombruddsblødning og sporblødning i løpet av det etterfølgende brettet (på samme måte som ved utsettelse av en menstruasjonssyklus).

Ytterligere informasjon for spesielle pasientgrupper

Pediatrisk populasjon

Yaz er kun indisert etter menarke.

Eldre

Yaz er ikke indisert etter menopause.

Pasienter med nedsatt leverfunksjon

Yaz er kontraindisert hos kvinner med alvorlige leversykdommer. Se også pkt. 4.3 og 5.2.

Pasienter med nedsatt nyrefunksjon

Yaz er kontraindisert hos kvinner med alvorlig nedsatt nyrefunksjon eller akutt nyresvikt. Se også pkt. 4.3 og 5.2.

4.3 Kontraindikasjoner

Kombinerte hormonelle prevensjonsmidler skal ikke brukes ved følgende tilstander. Hvis noen av disse tilstandene skulle inntre for første gang under bruken av kombinerte hormonelle prevensjonsmidler, seponeres behandlingen straks.

- Forekomst av eller risiko for venøs tromboembolisme
 - Venøs tromboembolisme – nåværende venøs tromboembolisme (på antikoagulerende midler) eller tidligere (f.eks. dyp venetrombose eller lungeemboli)
 - Kjent arvet eller tilegnet predisposisjon for venøs tromboembolisme, f.eks. APC-resistens (inkludert Faktor V Leiden), antitrombin III mangel, protein C mangel, protein S mangel
 - Omfattende kirurgi med langvarig immobilisering (se pkt. 4.4)
 - En høy risiko for venøs tromboembolisme på grunn av tilstedeværelsen av flere risikofaktorer (se pkt. 4.4)
- Forekomst av eller risiko for arteriell tromboembolisme
 - Arteriell tromboembolisme – nåværende arteriell tromboembolisme, tidligere arteriell tromboembolisme (f.eks. hjerteinfarkt) eller prodromal tilstand (f.eks. angina pectoris)
 - Cerebrovaskulær sykdom – nåværende slag, tidligere slag eller prodromal tilstand (f.eks. transitorisk iskemisk attack, TIA)
 - Kjent arvet eller tilegnet predisposisjon for arteriell tromboembolisme, f.eks. hyperhomocysteinemi og antifosfolipidantistoffer (antikardiolipinantistoffer, lupusantikoagulanter)
 - Migrene med fokale nevrologiske symptomer i anamnesen
 - En høy risiko for arteriell tromboembolisme på grunn av flere enn én risikofaktor (se pkt. 4.4) eller på grunn av tilstedeværelse av én alvorlig risikofaktor som:
 - diabetes mellitus med vaskulære symptomer

- alvorlig hypertensjon
- alvorlig dyslipoproteinemi
- Nåværende eller tidligere alvorlig leversykdom, så lenge leverfunksjonsverdiene ikke er normale igjen.
- Alvorlig nedsatt nyrefunksjon eller akutt nyresvikt
- Tidligere eller nåværende levertumorer (god- eller ondartede).
- Kjente eller mistenkte maligne tilstander i genitale organer eller brystene, hvis disse er påvirkelige av kjønnssteroider.
- Ikke-diagnostisert vaginal blødning.
- Overfølsomhet overfor virkestoffene eller overfor ett eller flere av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

Yaz er kontraindisert ved samtidig bruk av legemidler som inneholder ombitasvir/paritaprevir/ritonavir, og dasabuvir, legemidler som inneholder glekapravir/pibrentasvir eller sofosbuvir/velpatasvir/voksilaprevir (se pkt. 4.5).

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Advarsler

Hvis noen av tilstandene eller risikofaktorene som er nevnt over, er til stede, bør egnethet av Yaz diskuteres med kvinnen.

Ved forverring eller første forekomst av noen av disse tilstandene eller risikofaktorer skal kvinnen kontakte legen sin. Legen skal da avgjøre om bruk av Yaz skal seponeres.

Ved tilfeller av mistenkt eller bekreftet venøs tromboembolisme eller arteriell tromboembolisme, skal bruk av kombinerte hormonelle prevensjonsmidler seponeres. Ved tilfeller der behandling med antikoagulanter er igangsatt skal passende alternative prevensjonsmetoder initieres på grunn av antikoagulantbehandlingsens teratogenisitet (kumariner).

- Sirkulasjonsforstyrrelser

Risiko ved venøs tromboembolisme

Bruk av alle typer kombinerte hormonelle prevensjonsmidler innebærer økt risiko for venøs tromboembolisme sammenlignet med ingen bruk. **Produkter som inneholder levonorgestrel, norgestimat eller noretisteron er forbundet med lavest risiko for venøs tromboembolisme. Andre produkter som Yaz kan ha opptil to ganger så høy risiko for venøs tromboembolisme. Beslutningen om å bruke andre produkter enn de med lavest risiko for venøs tromboembolisme må kun tas etter å ha diskutert dette med kvinnen for å sikre at hun forstår risikoen for venøs tromboembolisme med Yaz, hvordan nåværende risikofaktorer påvirker denne risikoen og at risikoen for venøs tromboembolisme er høyest det første året. Data viser også at risikoen er økt når bruk av kombinerte hormonelle prevensjonsmidler gjenopptas etter en pause på 4 uker eller mer.**

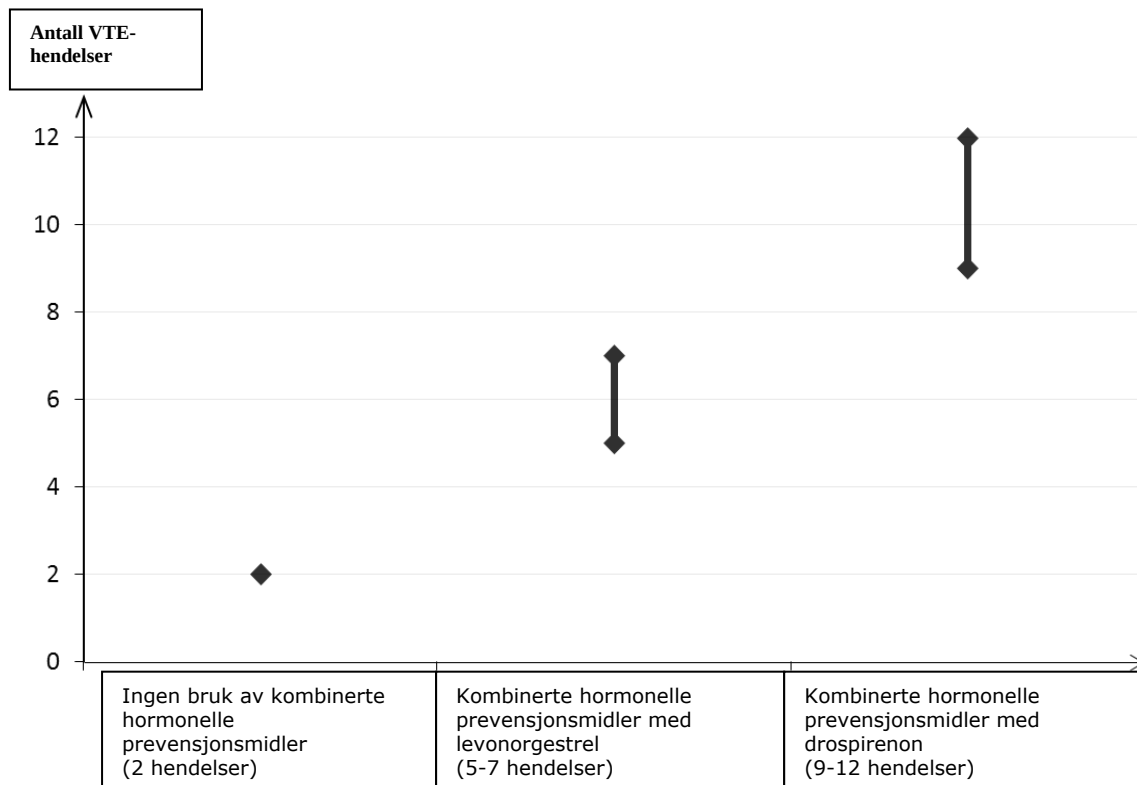
Hos kvinner som ikke bruker kombinerte hormonelle prevensjonsmidler og som ikke er gravide, vil ca. 2 av 10 000 utvikle venøs tromboembolisme i løpet av ett år. Hos hver enkelt kvinne kan imidlertid risikoen være langt høyere avhengig av underliggende risikofaktorer (se under).

Det er anslått at ca. 9-12¹¹ av 10 000 kvinner som bruker kombinerte hormonelle prevensjonsmidler som inneholder drospirenon, vil utvikle venøs tromboembolisme i løpet av ett år. Til sammenligning er det ca. 6² kvinner ved bruk av kombinerte hormonelle prevensjonsmidler som inneholder levonorgestrel.

I begge situasjonene er antall tilfeller av venøs tromboembolisme per år lavere enn antallet som er forventet ved graviditet eller i post partum-perioden.

Venøs tromboembolisme kan være dødelig i 1-2 % av tilfellene.

Antall VTE-hendelser per 10 000 kvinner i løpet av ett år



I ekstremt sjeldne tilfeller er det rapportert at trombose har inntruffet i andre blodårer, f.eks. i vener og arterier i leveren, mesenteriet, nyrer eller i retina hos brukere av kombinerte hormonelle prevensjonsmidler.

Risikofaktorer for venøs tromboembolisme

Risiko for venøs tromboembolisme hos brukere av kombinerte hormonelle prevensjonsmidler kan øke betraktelig hos en kvinne med ytterligere risikofaktorer, spesielt hvis det er flere enn én risikofaktor til stede (se tabell).

Yaz er kontraindisert hvis en kvinne har flere enn én risikofaktor som gir henne høy risiko for venøs trombose (se pkt. 4.3). Hvis en kvinne har flere enn én risikofaktor, er det mulig at økt risiko er større enn

¹ Disse insidensene ble estimert ut fra alle de epidemiologiske studiedataene ved bruk av relativ risiko for de ulike produktene sammenlignet med kombinerte hormonelle prevensjonsmidler som inneholder levonorgestrel.

² Midtpunktet i området 5–7 per 10 000 kvinner/år basert på relativ risiko for kombinerte hormonelle prevensjonsmidler som inneholder levonorgestrel versus ingen bruk på ca. 2,3- til 3,6

summen av de enkelte faktorene – i slike tilfeller må kvinnens totalrisiko for venøs tromboembolisme vurderes. Dersom nytte-risikobalansen anses å være negativ, skal ikke-kombinerte hormonelle prevensjonsmidler forskrives (se pkt. 4.3).

Tabell: Risikofaktorer for venøs tromboembolisme

Risikofaktor	Kommentar
Fedme (kroppsmasseindeks (BMI) over 30 kg/m ²)	Risikoen øker betydelig med økende BMI. Dette er spesielt viktig å ta hensyn til dersom andre risikofaktorer også er til stede.
Langvarig immobilisering, omfattende kirurgi, all kirurgi som omfatter bein eller bekken, nevrokirurgi eller store traumer Merk: midlertidig immobilisering, inkludert flyreise >4 timer kan også være en risikofaktor for venøs tromboembolisme, spesielt hos kvinner med andre risikofaktorer	I slike situasjoner anbefales det å seponere bruken av plaster/p-piller/vaginalring (minst 4 uker før eventuell planlagt kirurgi) og ikke gjenoppta bruken før 2 uker etter fullstendig remobilisering. Andre prevensjonsmetoder bør brukes for å unngå utilsiktet graviditet. Antitrombotisk behandling skal vurderes dersom Yaz ikke er seponert i forkant. Antitrombotisk behandling skal vurderes dersom Yaz ikke er seponert i forkant.
Positiv familiehistorie (venøs tromboembolisme hos søsken eller foreldre spesielt i relativt ung alder, f.eks. før 50 års alder)	Dersom arvelig predisposisjon mistenkes, bør kvinnen henvises til spesialist for råd før beslutningen om å bruke kombinerte hormonelle prevensjonsmidler tas
Andre medisinske tilstander forbundet med venøs tromboembolisme	Kreft, systemisk lupus erythematosus, hemolytisk-uremisk syndrom, kronisk inflammatorisk tarmsykdom (Crohns sykdom eller ulcerøs kolitt) og sigdcellesykdom
Økende alder	Spesielt eldre enn 35 år

Det er ikke enighet om rollen åreknuter og overfladisk tromboflebitt har for oppstart eller forverring av venetrombose.

Den økte risikoen for tromboembolisme ved graviditet og spesielt de første seks ukene av post-partum-perioden bør tas i betraktning (for informasjon om “Graviditet og amming”, se pkt. 4.6. Se også grafene som viser risiko for venøs tromboembolisme).

Symptomer på venøs tromboembolisme (dyp venøs trombose og lungeemboli)

Ved forekomst av symptomer skal kvinner rådes til å oppsøke akutt medisinsk hjelp og informere helsepersonell om bruk av kombinerte hormonelle prevensjonsmidler.

Symptomer på dyp venetrombose kan omfatte:

- unilateral hevelse i beinet og/eller foten eller langs en vene i beinet
- smerte eller ømhet i beinet som kun merkes i oppreist stilling eller under gange
- økt varmek følelse i det aktuelle beinet. Rød eller misfarget hud på beinet.

Symptomer på lungeemboli kan omfatte:

- plutselig, og uforklarlig kortpustethet eller rask pust
- plutselig hoste som kan være forbundet med hemoptyse
- sterk brystsmerte
- alvorlig, lett hodepine eller svimmelhet
- rask eller uregelmessig hjerterytme.

Noen av disse symptomene (f.eks. kortpustethet og hoste) er ikke-spesifikke og kan mistolkes som vanlige eller mindre alvorlige hendelser (f.eks. luftveisinfeksjoner).

Andre tegn på vaskulær okklusjon kan omfatte: plutselig smerte, hevelse og lett blå misfarging av en ekstremitet.

Dersom okklusjon forekommer i øyet, kan symptomene strekke seg fra tåkesyn uten smerter til utvikling av synstap. I enkelte tilfeller kan synstap oppstå nesten umiddelbart.

Risiko for arteriell tromboembolisme

Epidemiologiske studier har vist at bruk av kombinerte hormonelle prevensjonsmidler kan være forbundet med økt risiko for arteriell tromboembolisme (hjerteinfarkt) eller cerebrovaskulære hendelser (f.eks. transitorisk iskemisk attack, slag). Arterielle tromboemboliske hendelser kan være dødelig.

Risikofaktorer for arteriell tromboembolisme

Hos brukere av kombinerte hormonelle prevensjonsmidler øker risiko for arterielle tromboemboliske komplikasjoner eller en cerebrovaskulær hendelse dersom risikofaktorer (se tabell) er til stede. Yaz er kontraindisert dersom kvinnen har én alvorlig risikofaktor eller flere risikofaktorer for arteriell tromboembolisme som gir henne høy risiko for arteriell trombose (se pkt. 4.3). Dersom en kvinne har flere enn én risikofaktor, er det mulig at den økte risikoen er større enn summen av enkeltfaktorene – i slike tilfeller bør totalrisiko vurderes. Dersom nytte-risikobalansen anses å være negativ, skal ikke-kombinerte hormonelle prevensjonsmidler forskrives (se pkt. 4.3).

Tabell: Risikofaktorer for arteriell tromboembolisme

Risikofaktor	Kommentar
Økende alder	Spesielt eldre enn 35 år
Røyking	Kvinner bør rådes til ikke å røyke dersom de ønsker å bruke kombinerte hormonelle prevensjonsmidler. Kvinner eldre enn 35 år som fortsetter å røyke, bør sterkt oppfordres til å bruke andre prevensjonsmetoder.
Hypertensjon	

Risikofaktor	Kommentar
Fedme (kroppsmasseindeks (BMI) over 30 kg/m ²)	Risikoen øker betydelig med økende BMI. Dette er spesielt viktig å ta hensyn til dersom andre risikofaktorer også er til stede.
Positiv familiehistorie (arteriell tromboembolisme hos søsken eller foreldre, spesielt i relativt ung alder, f.eks. før 50 års alder).	Dersom arvelig predisposisjon mistenkes, skal kvinnen henvises til spesialist for råd før beslutningen om å bruke kombinerte hormonelle prevensjonsmidler tas.
Migrene	Økt hyppighet eller alvorlighetsgrad av migrene ved bruk av kombinerte hormonelle prevensjonsmidler (som kan være forløper for en cerebrovaskulær hendelse) kan være en grunn til umiddelbar seponering.
Andre medisinske tilstander forbundet med negative vaskulære hendelser	Diabetes mellitus, hyperhomocysteinemi, hjerteklaffsykdom og forkammerflimmer, dyslipoproteinemi og systemisk lupus erythematosus.

Symptomer på arteriell tromboembolisme

Ved forekomst av symptomer skal kvinner rådes til å oppsøke akutt medisinsk hjelp og informere helsepersonell om at hun bruker kombinerte hormonelle prevensjonsmidler.

Symptomer på cerebrovaskulær hendelse kan omfatte:

- plutselig nummenhet eller svekkelse i ansiktet, armen eller beinet, spesielt på én side av kroppen
- plutselige vanskeligheter med å gå, svimmelhet, tap av balanse eller koordinasjon
- plutselig forvirring, problemer med å snakke eller å forstå
- plutselige problemer med å se på det ene eller begge øynene
- plutselig, alvorlig eller langvarig hodepine uten kjent årsak
- tap av bevissthet eller besvimelse med eller uten anfall.

Forbigående symptomer antyder at hendelsen er et transitorisk iskemisk angrep (TIA).

Symptomer på myokardinfarkt kan omfatte:

- smerte, ubehag, følelse av trykk, tyngde, press eller fullhet i brystet, armen eller under brystbeinet
- ubehag som stråler til ryggen, kjeven, halsen, armen, magen
- følelse av å være mett, ha fordøyelsesproblemer eller kvalningsfølelse
- svette, kvalme, oppkast eller svimmelhet
- ekstrem svekkelse, angst eller kortpustethet
- raske eller uregelmessige hjerteslag.

- Tumorer

I enkelte epidemiologiske studier er det rapportert om økt risiko for livmorhalskreft hos langtidsbrukere (> 5 år) av kombinasjons-p-piller, men det er uenighet om dette kan tilskrives de ledsagende konsekvensene av seksuell atferd og andre faktorer, f. eks. humant papillomavirus (HPV).

En metaanalyse av 54 epidemiologiske studier har vist at det er en svak økning i relativ risiko (RR = 1,24) for å få diagnostisert brystkreft hos kvinner som bruker perorale kombinasjons- p-piller. Den økte risikoen forsvinner gradvis i løpet av 10 år etter avsluttet bruk av den perorale kombinasjons- p-pillen. Siden brystkreft forekommer sjelden hos kvinner under 40 år, er det noe økte antallet brystkreftdiagnoser hos kvinner som bruker, eller nettopp har brukt en peroral kombinasjons- p-pille, lavt i forhold til den generelle risikoen for brystkreft. Disse studiene gir ikke belegg for en årsakssammenheng. Det observerte

mønsteret for økt risiko kan skyldes at brystkreft diagnostiseres tidligere hos kvinner som bruker en peroral kombinasjons- p-pille, de biologiske virkningene av den perorale kombinasjons- p-pillen eller en kombinasjon av begge disse faktorene. Brystkreft som diagnostiseres hos kvinner som bruker p-piller virker å være mindre klinisk fremskreden enn kreft diagnostisert hos kvinner som aldri har brukt p-piller.

I sjeldne tilfeller er det rapportert om godartede levertumorer, og enda sjeldnere om ondartede levertumorer hos kvinner som bruker perorale kombinasjons-p-piller. I isolerte tilfeller har disse tumorene ført til livstruende intraabdominale blødninger. En levertumor må vurderes ved differensialdiagnostisering hvis alvorlig smerte i øvre abdomen, forstørrelse av leveren eller tegn på intraabdominal blødning forekommer hos kvinner som tar en peroral kombinasjons-p-pille.

Ved bruk av høydoserte kombinasjons-p-piller (50 µg etinyløstradiol) er risikoen for endometrie- og ovariekreft redusert. Hvorvidt dette også gjelder lavdoserte kombinasjons-p-piller er ikke bekreftet.

- Andre tilstander

Progestinkomponenten i Yaz er en aldosteronantagonist med kaliumsparende egenskaper. I de fleste tilfeller forventes det ingen økning i kaliumnivåene. I en klinisk studie var det likevel noen pasienter med lett eller moderat nedsatt nyrefunksjon som opplevde at samtidig bruk av kaliumsparende legemidler ga en svak, men ikke signifikant økning av serumkalium ved inntak av drospirenon. Det anbefales derfor å sjekke serumkalium under den første behandlingssyklusen hos pasienter som har nedsatt nyrefunksjon og et serumkaliumnivå som ligger i øvre del av referanseområdet før behandlingen, og spesielt ved samtidig bruk av kaliumsparende legemidler. Se også pkt. 4.5.

Kvinner med hypertriglyseridemi eller med en familiær forekomst av dette, kan ha økt risiko for pankreatitt ved bruk av perorale kombinasjons-p-piller.

Selv om det er rapportert om små økninger i blodtrykket hos mange kvinner som tar perorale kombinasjons-p-piller, er klinisk relevante tilfeller sjeldne. Kun i disse sjeldne tilfellene er det grunn til å avbryte behandlingen med kombinasjons-p-piller umiddelbart. Hvis konstant økt blodtrykk eller en klinisk signifikant økning i blodtrykket ikke responderer adekvat på blodtrykkssenkende behandling hos kvinner med preeksisterende hypertensjon, må bruken av perorale kombinasjons-p-piller seponeres. Der det vurderes som egnet, kan bruken av perorale kombinasjons-p-piller gjenopptas hvis normotensive verdier oppnås ved behandling av hypertensjonen.

Det er rapportert at følgende tilstander kan forekomme eller bli forverret ved både graviditet og bruk av perorale kombinasjons-p-piller, men det er ikke påvist noen kausal sammenheng med bruken av perorale kombinasjons-p-piller: Gulsott og/eller pruritus relatert til kolestase, gallestein, porfyri, systemisk lupus erythematosus, hemolytisk uremisk syndrom, Sydenhams chorea, herpes gestationis, otosklerose-relatert hørselstap.

Eksogene østrogener kan indusere eller forverre symptomer på arvet og ervervet angioødem.

Akutt eller kronisk forstyrrelse av leverfunksjonen kan kreve at behandlingen med kombinasjons-p-pillen avbrytes inntil leverfunksjonsverdiene normaliseres. Tilbakevendende forekomst av kolestatisk gulsott og/eller kolestase-relatert pruritus som tidligere har forekommet under graviditet eller ved tidligere bruk av kjønnsteroider, gjør det påkrevd med seponering av de perorale kombinasjons-p-pillene.

Selv om perorale kombinasjons-p-piller kan ha innvirkning på perifer insulinresistens og glukosetoleranse, finnes det ikke bevis for at det er nødvendig å endre den medisinske behandlingen av diabetikere som bruker slike preparater (inneholdende < 0,05 mg etinyløstradiol). Diabetikere må imidlertid følges nøye opp av lege, særlig i begynnelsen av behandlingen med perorale kombinasjons-p-piller.

Forverring av epilepsi, Crohns sykdom eller ulcerøs kolitt har vært rapportert i forbindelse med bruk av perorale kombinasjons-p-piller.

Nedstemthet og depresjon er velkjente bivirkninger ved bruk av hormonelle prevensjonsmidler (se pkt. 4.8). Depresjon kan være alvorlig og er en velkjent risikofaktor for selvmordsrelatert atferd og selvmord. Kvinner bør rådes til å kontakte lege ved humørendringer og depressive symptomer, selv kort tid etter oppstart av behandlingen.

Kloasme kan forekomme, særlig hos kvinner som tidligere har hatt chloasma gravidarum. Kvinner med tendens til kloasme bør unngå sollys og ultrafiolett stråling når de bruker perorale kombinasjons-p-piller.

Hver lyserøde, filmdrasjerte tablett inneholder 46 mg laktose, og hver hvite, filmdrasjerte tablett inneholder 22 mg laktose. Pasienter med arvelige problemer med galaktoseintoleranse, en spesiell form for arvet laktasemangel (Lapp lactase deficiency) eller glukose/galaktose-malabsorpsjon og som har et laktosefritt kosthold, bør ta hensyn til denne laktosemengden.

Medisinsk undersøkelse/konsultasjon

Før igangsetting eller gjenopptak av Yaz skal det foretas en fullstendig medisinsk anamnese (inkludert familiehistorie) og graviditet skal utelukkes. Blodtrykket skal måles, og en fysisk undersøkelse skal utføres veiledet av kontraindikasjonene (se pkt. 4.3) og advarslene (se pkt. 4.4). Det er viktig å gjøre kvinnen oppmerksom på informasjonen om venøs og arteriell trombose, inkludert risiko ved bruk av Yaz sammenlignet med andre kombinerte hormonelle prevensjonsmidler, symptomer på venøs tromboembolisme og arteriell tromboembolisme, kjente risikofaktorer og tiltak dersom trombose mistenkes.

Kvinnen skal også oppfordres i å lese pakningsvedlegget nøye og følge rådene som gis. Hyppighet og type undersøkelser skal være basert på etablerte kliniske retningslinjer og tilpasses den enkelte kvinne.

Kvinnen bør informeres om at hormonelle prevensjonsmidler ikke gir beskyttelse mot HIV-infeksjoner (AIDS) og andre seksuelt overførbare sykdommer.

Nedsatt effekt

Effekten av perorale kombinasjons-p-piller kan bli redusert hvis de aktive tablettene ikke tas til riktig tid (pkt. 4.2), ved oppkast, kraftig diaré (pkt. 4.2) eller hvis de tas samtidig med andre legemidler (pkt. 4.5).

Nedsatt sykluskontroll

Med alle perorale kombinasjons-p-piller kan uregelmessige blødninger (sporblødning eller gjennombruddsblødninger) forekomme, særlig i løpet av de første månedene preparatet tas. Vurdering av eventuelle uregelmessige blødninger er derfor hensiktsmessig først etter en tilpasningsperiode på ca. tre menstruasjonssykluser.

Hvis uregelmessige blødninger vedvarer eller inntreffer etter menstruasjonssykluser som tidligere var regelmessige, må det vurderes om ikke-hormonelle faktorer kan være årsaken, og ondartede sykdommer eller graviditet må utelukkes. Utskraping fra livmoren kan også være aktuelt.

Hos noen kvinner kan bortfallsblødningen utebli i løpet av placebotablettfasen. Hvis perorale kombinasjons-p-piller tas i henhold til retningslinjene beskrevet i pkt. 4.2, er det lite sannsynlig at kvinnen er gravid. Hvis perorale kombinasjons-p-piller ikke er tatt i henhold til disse retningslinjene før den første uteblitte bortfallsblødningen, eller ved to uteblitte bortfallsblødninger, må graviditet utelukkes før videre bruk av preparatet.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Merk: Forskrivningsanvisningene for samtidig brukte legemidler skal konsulteres for å påvise mulige interaksjoner.

- Andre legemidlers effekt på Yaz

Interaksjoner kan forekomme med legemidler som induserer mikrosomale enzymer, noe som kan gi økt clearance av kjønnshormoner og som kan føre til gjennombruddsblødninger og/eller gi nedsatt prevensjonseffekt.

Behandling

Enzyminduksjon kan sees allerede etter få dagers behandling. Maksimal enzyminduksjon sees vanligvis innen få uker. Etter at behandling med legemidlet er avsluttet kan enzyminduksjonen vedvare i ca. 4 uker.

Korttidsbehandling

Kvinner som behandles med enzyminduserende legemidler bør midlertidig bruke en barrieremetode eller annen prevensjon i tillegg til kombinasjons-p-pillen. Barrieremetoden må benyttes så lenge samtidig behandling med legemidlet pågår og i 28 dager etter at dette er seponert. Dersom behandlingen med legemidlet fortsetter etter at alle de aktive tablettene i pakningen med kombinasjons-p-pillene er tatt, må placebotablettene kastes og kvinnen bør begynne på neste pakning med kombinasjons-p-piller med én gang.

Langtidsbehandling

Hos kvinner som får langtidsbehandling med enzyminduserende virkestoffer anbefales en annen pålitelig, ikke-hormonell prevensjon.

Det er rapportert om følgende interaksjoner i faglitteraturen.

Substanser som gir økt clearance av kombinasjons-p-piller (reduserer effekten av kombinasjons-p-piller ved enzyminduksjon), f.eks.:

Barbiturater, bosentan, karbamazepin, fenytoin, primidon, rifampicin og legemidlene ritonavir, nevirapin og efavirenz mot HIV, og muligens også felbammat, griseofulvin, oksarbazepin, topiramet og preparater som inneholder prikkperikum (johannesurt/*Hypericum perforatum*).

Substanser med ulike effekter på clearance av kombinasjons-p-piller:

Samtidig administrering av kombinasjons-p-piller med HIV-proteasehemmere og ikke-nukleoside revers transkriptasehemmere, inkludert kombinasjoner med hemmere av hepatitt C-virus (HCV), kan gi økte eller reduserte plasmakonsentrasjoner av østrogen eller progestiner. I enkelte tilfeller kan nettoeffekten av disse endringene være klinisk relevante.

Forskrivningsinformasjon for HIV/HCV-legemidler som brukes samtidig skal derfor konsulteres for å identifisere mulige interaksjoner og andre relaterte anbefalinger. I tvilstilfeller skal en barrieremetode benyttes i tillegg hos kvinner som får behandling med en proteasehemmer eller en ikke-nukleosid revers transkriptasehemmer.

Substanser som reduserer clearance av kombinasjons-p-piller (enzymhemmere):

Den kliniske relevansen av mulige interaksjoner med enzymhemmere er ikke kjent.

Samtidig administrering av sterke CYP3A4-hemmere kan øke plasmakonsentrasjonene av østrogen eller progestin eller begge.

I en flerdosestudie med kombinasjonen drospirenon (3 mg/dag) / etinyløstradiol (0,02 mg/dag) og samtidig administrering av den sterke CYP3A4-hemmeren ketokonazol i 10 dager, økte AUC (0-24 timer) for drospirenon og etinyløstradiol med henholdsvis 2,7 og 1,4 ganger.

Doser med etorikoksib på 60-120 mg/dag økte plasmakonsentrasjonene av etinyløstradiol med henholdsvis 1,4 og 1,6 ganger, når de ble tatt samtidig med et kombinert hormonelt prevensjonsmiddel som inneholdt 0,035 mg etinyløstradiol.

- Effekter av Yaz på andre legemidler

Kombinasjons-p-piller kan påvirke metabolismen av bestemte andre virkestoffer, slik at plasma- og vevskonsentrasjonen enten kan øke (f.eks. ciklosporin) eller gå ned (f.eks. lamotrigin).

På grunnlag av interaksjonsstudier *in vivo* hos frivillige kvinner som brukte omeprazol, simvastatin eller midazolam som markørsubstrat, er det lite sannsynlig at drospirenon i doser på 3 mg vil gi en klinisk relevant interaksjon med den cytokrom P450-medierte metabolismen til andre virkestoffer.

Kliniske data indikerer at etinyløstradiol hemmer clearance av CYP1A2-substrater og gir en svak (f.eks. teofyllin) eller moderat (f.eks. tizanidin) økning i plasmakonsentrasjonene.

- Farmakodynamiske interaksjoner

I kliniske studier med pasienter behandlet for hepatitt C-virusinfeksjoner (HCV) med legemidler som inneholder ombitasvir/paritaprevir/ritonavir og dasabuvir, med eller uten ribavirin, forekom forhøyede transaminaseverdier (ALAT) over 5 ganger den øvre grensen for normalområdet (ULN) signifikant hyppigere hos kvinner som brukte legemidler med etinyløstradiol, slik som kombinerte hormonelle prevensjonsmidler. Forhøyede ALAT-verdier er også observert med legemidler som inneholder glekaprevir/pibrentasvir eller sofosbuvir/velpatasvir/voksilaprevir (se pkt. 4.3) hos kvinner som brukte legemidler med etinyløstradiol, slik som kombinerte hormonelle prevensjonsmidler.

Brukere av Yaz skal derfor bytte til en alternativ prevensjonsmetode (f.eks. prevensjonsmiddel med kun progestogen eller ikke-hormonell metode) før oppstart med disse kombinasjonsregimene. Behandlingen med Yaz kan starte opp igjen 2 uker etter at behandlingen med disse kombinasjonsregimene er avsluttet.

Hos pasienter uten nedsatt nyrefunksjon viste samtidig bruk av drospirenon og ACE-hemmere eller NSAID-er ikke noen signifikant effekt på serumkalium. Samtidig bruk av Yaz og aldosteronantagonister eller kaliumsparende diuretika er ikke undersøkt. I slike tilfeller bør kaliumserum kontrolleres i den første behandlingssyklusen. Se også pkt. 4.4.

- Andre typer interaksjoner

Laboratorieundersøkelser

Bruk av antikonsepsjonssteroider kan innvirke på resultatet av visse laboratorieundersøkelser, inkludert biokjemiske parametere for leverfunksjon, skjoldbruskkjertelfunksjon, binyre- og nyrefunksjon, plasmanivåer av (transport)proteiner, f.eks. kortikosteroidbindende globulin og lipid/lipoprotein-fraksjoner, parametere for karbohydratmetabolisme og parametere for koagulasjon og fibrinolyse. Endringene ligger vanligvis innenfor det normale laborieverdiområdet. Drospirenon forårsaker en

økning i plasma-renin-aktiviteten, og plasmaaldosteron blir induisert av dets svake antimineralkortikoide aktivitet.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Yaz skal ikke brukes under graviditet.

Hvis det oppstår graviditet mens Yaz brukes, skal behandlingen umiddelbart avsluttes. Store epidemiologiske studier har imidlertid verken vist økt risiko for medfødte misdannelser hos barn født av kvinner som brukte kombinasjons-p-piller før graviditeten, eller teratogen effekt når kombinasjons-p-pillen ble tatt utilsiktet under graviditeten.

Dyrestudier har vist uønskede effekter under graviditet og amming (se pkt. 5.3). På grunnlag av disse dyredataene kan det ikke utelukkes bivirkninger på grunn av virkestoffenes hormonelle effekt. Generell erfaring fra bruk av kombinasjons-p-piller under graviditet har imidlertid ikke vist bivirkninger hos mennesker.

Tilgjengelige data om bruk av Yaz under graviditet er for begrensede til at det kan trekkes konklusjoner om negative virkninger av Yaz på svangerskapsforløpet eller på helsen til fosterets eller det nyfødte barnet. Per i dag er ikke relevante epidemiologiske data tilgjengelige.

Økt risiko for venøs tromboembolisme i løpet av post partum-perioden bør tas i betraktning når bruk av Yaz gjenopptas etter fødsel (se pkt. 4.2 og 4.4).

Amming

Perorale kombinasjons-p-piller kan innvirke på ammingen, idet de kan redusere mengden og endre sammensetningen av melken. Derfor bør bruk av slike preparater vanligvis ikke anbefales før kvinnen har sluttet å amme. Små mengder med antikonsepsjonssteroider og/eller deres metabolitter kan utskilles med melken ved bruk av det perorale kombinasjonspreparatet. Disse mengdene kan påvirke barnet.

Fertilitet

Yaz er indisert for antikonsepsjon. For informasjon om fertilitet etter seponering, se pkt. 5.1.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Det er ikke gjort undersøkelser vedrørende påvirkningen på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner hos brukere av kombinasjons-p-piller.

4.8 Bivirkninger

For mer informasjon om alvorlige bivirkninger hos brukere av kombinasjons-p-piller, se også pkt. 4.4.

Følgende bivirkninger er rapportert ved bruk av Yaz.

Tabellen nedenfor angir bivirkninger i henhold til MedDRA-systemets organklasser (MedDRA SOCs). Frekvensen er basert på data fra kliniske utprøvnings. Den meste passende MedDRA-termen brukes til å beskrive en viss reaksjon og dens synonymer og relaterte tilstander.

Bivirkninger som er forbundet med bruk av Yaz som peroralt prevensjonsmiddel eller til behandling av moderat acne vulgaris i henhold til MedDRA-systemets organklasser og MedDRA-termer

Organklasser (MedDRA-versjon 9.1)	vanlige (≥1/100 til <1/10)	mindre vanlige (≥1/1000 til <1/100)	sjeldne (≥1/10 000 til <1/1000)	ikke kjent (kan ikke anslås utfra tilgjengelige data)
Infeksiøse og parasittære sykdommer			Candidiasis	
Sykdommer i blod og lymfatiske organer			Anemi Trombocytomi	
Forstyrrelser i immunsystemet			Allergiske reaksjoner	Overfølsomhet Forverrede symptomer på hereditært eller ervert angioødem
Endokrine sykdommer			Endokrine sykdommer	
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer			Økt appetitt Anoreksi Hyperkalemi Hyponatremi	
Psykiatriske lidelser	Følelsesmessig labilitet	Depresjon Nervøsitet Somnolens	Anorgasmi Søvnløshet	
Nevrologiske sykdommer	Hodepine	Svimmelhet Parestesi	Vertigo Tremor	
Øyesykdommer			Konjunktivitt Tørre øyne Øyesykdom	
Hjertesykdommer			Takykardi	
Karsykdommer		Migrene Åreknuter Hypertensjon	Flebitt Karsykdom Epistakse Synkope Venøs tromboembolisme Arteriell tromboembolisme	
Gastrointestinale sykdommer	Kvalme	Magesmerter Oppkast Dyspepsi Flatulens Gastritt Diaré	Oppsvulmet mage Gastrointestinal forstyrrelse Følelse av full mage/tarm Hiatushernie Candidiasis i munnen Forstoppelse Munntørhet	
Sykdommer i lever og galleveier			Gallesmerter Kolecystitt	

Organklasser (MedDRA-versjon 9.1)	vanlige (≥1/100 til <1/10)	mindre vanlige (≥1/1000 til <1/100)	sjeldne (≥1/10 000 til <1/1000)	ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data)
Hud- og underhudssykdommer		Akne Kløe Utslett	Kloasme Eksem Alopeci Dermatitis acneiformis Tørr hud Erythema nodosum Hypertrikose Hudsykdom Hudstria Kontaktdermatitt Lysfølsom dermatitt Hudknuter	Erythema multiforme
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett		Ryggsmerte Smerte i ekstremiteter Muskelkramper		
Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer	Brystsmerte Metroragi* Amenoré	Vaginal candidiasis Hoftesmerte Forstørrede bryster Fibrocystisk bryst Livmor-/ skjedebldning* Utfloed fra kjønnsorgan Hetetokter Vaginitt Menstruasjonsfor- styrrelser Dysmenoré Hypomenoré Menoragi Tørhet i skjeden Mistenkelig Papanicolaou- utstryk Nedsatt libido	Dyspareuni Vulvovaginitt Blødning etter samleie Menstruasjonsblødning Brystcyste Brysthyperplasi Brystsvulst Livmorhalspolypp Endometriell atrofi Ovariecyste Forstørrelse av livmoren	
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet		Asteni Økt svetting Ødem (Generalisert ødem, perifert ødem, ansiktsødem)	Uvelhet	
Undersøkelser		Vektøkning	Vekttap	

* Uregelmessige blødninger går vanligvis over ved fortsatt behandling

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Økt risiko for arterielle og venøse trombotiske og tromboemboliske hendelser, inkludert hjerteinfarkt, slag, såkalt transitorisk iskemisk attack, venetrombose og lungeemboli er observert hos kvinner som bruker kombinerte hormonelle prevensjonsmidler. For flere detaljer, se pkt. 4.4.

Følgende alvorlige bivirkninger er rapportert hos kvinner som bruker kombinasjons-p-piller, som beskrevet i pkt. 4.4 Advarsler og forsiktighetsregler:

- Venøse tromboemboliske lidelser
- Arterielle tromboemboliske lidelser
- Hypertensjon
- Leversvulster
- Forekomst eller forverring av tilstander hvor det ikke er en påvist sammenheng med bruk av kombinasjons-p-piller: Crohns sykdom, ulcerøs kolitt, epilepsi, uterint myom, porfyri, systemisk lupus erytematosus, herpes gestationis, Sydenhams chorea, hemolytisk uremisk syndrom, kolestatisk gulsott
- Kloasme
- Akutte eller kroniske forstyrrelser i leverfunksjonen som gjør det nødvendig å seponere bruk av kombinasjons-p-piller til leverfunksjonsmarkørene er normalisert.

Hyppigheten av diagnostisert brystkreft er meget svakt økt blant brukere av kombinasjons-p-piller. Da brystkreft forekommer sjeldent hos kvinner under 40 år, vil det økte antallet være lite sammenlignet med den generelle risikoen for brystkreft. Årsakssammenheng med bruk av kombinasjons-p-piller er ikke kjent. For ytterligere informasjon, se pkt. 4.3 og 4.4.

Interaksjoner

Gjennombruddsblødninger og/eller nedsatt prevensjonseffekt kan oppstå som følge av interaksjoner med andre legemidler (enzyminduktorer) og orale prevensjonsmidler (se pkt. 4.5).

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via meldeskjema som finnes på nettsiden til Statens legemiddelverk: www.legemiddelverket.no/meldeskjema

4.9 Overdosering

Foreløpig er det ikke rapportert overdosering med Yaz. På grunnlag av generell erfaring med kombinasjons-p-piller, er symptomene som kan forekomme ved overdosering med aktive tabletter kvalme, oppkast og bortfallsblødning. Bortfallsblødning kan også forekomme hos jenter før menarke dersom de inntar legemidlet ved et uhell. Det finnes ingen antidot og ytterligere behandling skal være symptomatisk.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe (ATC): Progestogener og østrogener, faste kombinasjoner
ATC-kode: G03AA12

Pearl Index for metodesvikt: 0,41 (øvre tosidig 95 % konfidensgrense: 0,85). Generell Pearl Index (metodesvikt + pasientsvikt): 0,80 (øvre tosidig 95 % konfidensgrense: 1,30).

Virkningsmekanismen til Yaz er basert på interaksjoner med en rekke faktorer, der den viktigste er undertrykkelse av ovulasjonen og endringer i endometrium.

I en studie der ovulasjonen ble undertrykt i 3 sykluser og som sammenlignet bruk av drospirenon 3 mg / etinyløstradiol 0,020 mg i et 24-dagers regime med et 21-dagers regime, var 24-dagers regimet forbundet med en større undertrykking av folikkelutvikling. Etter at det med hensikt ble introdusert feil dosering i tredje behandlingssyklus, viste en større andel av kvinnene som fulgte 21-dagers regimet ovarieaktivitet, inkludert ovulasjon, sammenlignet med kvinnene som fulgte 24-dagers regimet. Hos 91,8 % av kvinnene som fulgte 24-dagers regimet gikk ovarieaktiviteten tilbake til samme nivå som før behandling i løpet av første syklus etter avsluttet behandling.

Yaz er en peroral kombinasjons-p-pille med etinyløstradiol og progestagenet drospirenon. I terapeutisk dose har drospirenon også antiandrogene og svake antimineralkortikoide egenskaper. Det har ingen østrogen-, glukokortikoid- og antiglukokortikoid-aktivitet. Dette gir drospirenon en farmakologisk profil som ligger nært opp til det naturlige hormonet progesteron.

Det er indikasjoner fra kliniske studier på at de svake antimineralkortikoide egenskapene til Yaz fører til en svak antimineralkortikoid effekt.

To multisenter, dobbeltblinde, randomiserte, placebokontrollerte studier ble utført for å evaluere effekt og sikkerhet av Yaz hos kvinner med moderat acne vulgaris.

Etter 6 måneders behandling viste Yaz statistisk signifikant større reduksjon på 15,6 % (49,3 % versus 33,7 %) for inflammatoriske lesjoner, 18,5 % (40,6 % versus 22,1 %) for ikke-inflammatoriske lesjoner) og 16,5 % (44,6 % versus 28,1 %) for totalt antall lesjoner sammenlignet med placebo. I tillegg ble en høyere prosentandel forsøkspersoner, 11,8 % (18,6 % versus 6,8 %) vurdert som 'ren' eller 'nesten ren' på skalaen til Investigator's Static Global Assessment (ISGA).

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

- Drospirenon

Absorpsjon

Drospirenon administrert peroralt absorberes hurtig og nesten fullstendig. Etter en enkeltdose oppnås maksimal serumkonsentrasjon av virkestoffet på ca. 38 ng/ml etter ca. 1-2 timer. Biotilgjengeligheten ligger mellom 76 og 85 %. Samtidig inntak av mat påvirker ikke biotilgjengeligheten av drospirenon.

Distribusjon

Etter peroral administrering synker drospirenonverdiene i serum med en halveringstid på 31 timer. Drospirenon binder seg til serumalbumin, og ikke til kjønnsormonbindende globulin (SHBG) eller til kortikoidbindende globulin (CBG). Kun 3-5 % av den totale virkestoffkonsentrasjonen i serum finnes som frie steroider. Økningen i SHBG, som indueres av etinyløstradiol, påvirker ikke serumproteinbindingen til drospirenon. Det betyr at tilsynelatende gjennomsnittlig distribusjonsvolum av drospirenon er $3,7 \pm 1,2$ liter/kg.

Biotransformasjon

Etter peroral administrering metaboliseres drospirenon i stor grad. Hovedmetabolittene i plasma er syreformen av drospirenon, som dannes ved åpning av laktonringen og 4,5-dihydro-drospirenon-3-sulfat, dannet ved reduksjon og deretter sulfatering. Drospirenon gjennomgår også oksidativ metabolisme katalysert av CYP3A4.

Drospirenon kan *in vitro* gi en svak til moderat hemming av cytokrom P450-enzymene CYP1A1, CYP2C9, CYP2C19 and CYP3A4.

Eliminasjon

Den metabolske utskilleleshastigheten (clearance) for drospirenon i serum er $1,5 \pm 0,2$ ml/minutt/kg. Drospirenon utskilles kun i spormengder som uendret form. Drospirenonmetabolittene utskilles via fæces og urin med en utskilleleshastighet på rundt 1,2 til 1,4. Halveringstiden for metabolittutskillelsen via urin og fæces er på rundt 40 timer.

Steady state

I en behandlingssyklus oppnås maksimale steady state-konsentrasjoner av drospirenon i serum, ca. 70 ng/ml, etter 8 behandlingsdager. Serumdrospirenonnivåer ble akkumulert med en faktor på ca. 3 som en følge av forholdet mellom den terminale halveringstiden og doseringsintervallet.

Spesielle pasientgrupper

Effekt av nedsatt nyrefunksjon

Steady state-konsentrasjonen av drospirenon hos kvinner med svakt nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance CL_{Cr}, 50-80 ml/minutt) var sammenlignbar med konsentrasjonen hos kvinner med normal nyrefunksjon. Serumkonsentrasjonen av drospirenon var i gjennomsnitt 37 % høyere hos kvinner med moderat nedsatt nyrefunksjon (CL_{Cr}, 30 - 50 ml/minutt) sammenlignet med kvinner med normal nyrefunksjon. Drospirenonbehandlingen ble godt tolerert av kvinner med lett og moderat nedsatt nyrefunksjon. Drospirenonbehandlingen viste ingen klinisk signifikant effekt på serumkalium.

Effekt av nedsatt leverfunksjon

I en studie med enkelt doser ble oral utskillelse (CL/f) redusert med ca. 50 % hos frivillige med moderat nedsatt leverfunksjon sammenlignet med personer med normal leverfunksjon. Nedgangen i drospirenon-clearance ga ingen åpenbar forskjell i serumkalium. Selv hos pasienter med diabetes som samtidig fikk behandling med spironolakton (to faktorer som kan gjøre en pasient disponert for hyperkalemi), ble det ikke sett økning i serumkalium over normalområdet. Det kan konkluderes med at drospirenon er godt tolerert hos pasienter med lett eller moderat nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh grad B).

Etniske grupper

Det er ikke observert noen klinisk relevant forskjell i farmakokinetikken til drospirenon eller etinyløstradiol mellom japanske og kaukasiske kvinner.

- Etinyløstradiol

Absorpsjon

Etinyløstradiol administrert peroralt absorberes raskt og fullstendig etter inntak. Etter administrering av en enkeltdose oppnås maksimal konsentrasjoner i plasma på ca. 33 pg/ml etter 1-2 timer. Etinyløstradiol gjennomgår en betydelig "first-pass"-effekt og presystemisk metabolisme, og den absolutte biotilgjengeligheten er på ca. 60 %. Samtidig inntak av mat reduserte biotilgjengeligheten til etinyløstradiol hos ca. 25 % av de undersøkte personene, mens man ikke så noen endring hos de øvrige.

Distribusjon

Serumkonsentrasjonen av etinyløstradiol faller i to faser; halveringstiden i den terminale disposisjonsfasen er ca. 24 timer. Etinyløstradiol har en høy, men ikke-spesifikk binding til serumalbumin (ca. 98,5 %). Den fører til en økning i serumkonsentrasjonen av SHBG og kortikoidbindende globulin (CBG). Etinyløstradiol har et tilsynelatende distribusjonsvolum på 5 liter/kg.

Biotransformasjon

Etinyløstradiol gjennomgår en betydelig førstepassasjemetabolisme i tarm og lever. Etinyløstradiol metaboliseres hovedsakelig ved aromatisk hydroksylering, men det dannes et bredt spekter av hydroksylerte og metylerte metabolitter. Disse finnes som frie metabolitter og som konjugater med glukoronider og sulfat. Den metabolske plasmaclearance av etinyløstradiol er ca. 5 ml/minutt/kg.

Etinyløstradiol er *in vitro* en reversibel hemmer av CYP2C19, CYP1A1 og CYP1A2, samt en mekanismebasert hemmer av CYP3A4/5, CYP2C8 og CYP2J2.

Eliminasjon

Etinyløstradiol utskilles nesten ikke i uendret form. Etinyløstradiolmetabolittene utskilles i et urin/galleforhold på 4:6. Halveringstiden for metabolittutskillelsen er på rundt ett døgn.

Steady state

Steady state oppnås i løpet av den andre halvdelen av en behandlingssyklus, og serumnivåene for etinyløstradiol akkumuleres med en faktor på rundt 2,0 til 2,3.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Studier av effektene av drospirenon og etinyløstradiol hos laboratoriedyr begrenset seg til å omfatte kjente farmakologiske virkninger. Reproduksjonstoksikologiske studier viste embryo- og fosterskader, hvilke anses å være artspesifikke. Ved eksponering for høyere doser enn hva en kan oppnå ved bruk av Yaz, ble det sett effekter på differensiering av forplantningsorgan hos rotter, men ikke hos aper. Studier med evaluering av miljørisiko har vist at etinyløstradiol og drospirenon kan utgjøre en risiko for det akvatiske miljøet (se pkt. 6.6).

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Aktive, filmdrasjerte tabletter (lyserøde):

Tablettkjerne:

Laktosemonohydrat
Maisstivelse
Magnesiumstearat (E 470b)

Filmdrasjering:

Hypromellose (E 464)
Talkum (E 553b)
Titandioksid (E 171)
Jernoksid, rødt (E 172)

Filmdrasjerte placebotabletter (hvite)

Laktosemonohydrat
Cellulose, mikrokrySTALLinsk
Magnesiumstearat (E 470b)

Hypromellose (E 464)
Talkum (E 553b)
Titandioksid (E 171)

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

5 år.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Gjennomsiktig PVC/aluminiumsblistre i en mappe av kartong.

Pakningsstørrelser:

28 tabletter
3x28 tabletter
6x28 tabletter
13x28 tabletter

Hver blisterpakning inneholder 24 lyserøde, aktive, filmdrasjerte tabletter og 4 hvite filmdrasjerte placebotabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

Dette legemidlet kan utgjøre en risiko for miljøet (se pkt. 5.3). Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Bayer AB
Box 606
16926 Solna
Sverige

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

07-5386

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 22. april 2009
Dato for siste fornyelse: 29. juni 2012

10. OPPDATERINGSDATO

22.05.2023