Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

YAZ 0,02 mg/3 mg Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

24 hellrosa Filmtabletten:
Jede Filmtablette enthält 0,020 mg Ethinylestradiol (als Betadex Clathrat) und 3 mg Drospirenon.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: 46 mg Lactose (als Lactosemonohydrat 48,18 mg)

4 weiße (unwirksame) Placebo-Filmtabletten:
Die Tabletten enthalten keinen Wirkstoff.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: 22 mg Lactose (als Lactosemonohydrat 23,21 mg)

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette

Die wirkstoffhaltigen Tabletten sind hellrosa, rund mit gewölbten Oberflächen und einseitiger Kennzeichnung „DS“ in einem regelmäßigen Sechseck.

Die Placebo-Tabletten sind weiß, rund mit gewölbten Oberflächen und einseitiger Kennzeichnung „DP“ in einem regelmäßigen Sechseck.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Orale Kontrazeption.

Bei der Entscheidung, Yaz zu verschreiben, sollten die aktuellen, individuellen Risikofaktoren der einzelnen Frauen, insbesondere im Hinblick auf venöse Thromboembolien (VTE), berücksichtigt werden. Auch sollte das Risiko für eine VTE bei Anwendung von Yaz mit dem anderer kombinierter hormonaler Kontrazeptiva (KHK) verglichen werden (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4).

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Art der Anwendung. Zum Einnehmen

Dosierung:

Einnahme von YAZ

Die Tabletten müssen jeden Tag etwa zur gleichen Zeit, falls erforderlich mit etwas Flüssigkeit, in der auf der Blisterpackung angegebenen Reihenfolge eingenommen werden. Die Tabletteneinnahme erfolgt durchgehend. Über 28 aufeinander folgende Tage muss täglich eine Tablette eingenommen werden. Mit der jeweils nächsten Packung wird am Tag nach Einnahme der letzten Tablette aus der vorherigen Packung begonnen. Eine Abbruchblutung setzt üblicherweise 2-3 Tage nach Einnahmebeginn der Placebo-Tabletten (letzte Reihe) ein und kann noch andauern, wenn mit der Einnahme aus der nächsten Packung begonnen wird.

Beginn der Einnahme von YAZ

- Keine vorangegangene Einnahme eines hormonalen Kontrazeptivums (im vergangenen Monat)

Mit der Tabletteneinnahme ist am 1. Tag des natürlichen Zyklus (d.h. am 1. Tag der Menstruationsblutung) zu beginnen.

- Wechsel von einem kombinierten hormonalen Kontrazeptivum (kombiniertes orales Kontrazeptivum (KOK), Vaginalring oder transdermales Pflaster)

Mit der Einnahme von YAZ sollte vorzugsweise am Tag nach Einnahme der letzten wirkstoffhaltigen Tablette (die letzte Tablette, die Wirkstoff enthält) des zuvor eingenommenen KOKs begonnen werden, spätestens aber am Tag nach dem üblichen einnahmefreien oder Placebotabletten-Intervall des zuvor eingenommenen KOKs. Für den Fall, dass ein Vaginalring oder ein transdermales Pflaster angewendet wurde, sollte die Einnahme von YAZ vorzugsweise am Tag der Entfernung begonnen werden, spätestens jedoch zum Zeitpunkt, an dem die nächste Anwendung fällig wäre.

- Wechsel von einem Gestagenmonopräparat (Gestagenmonopille, Injektion, Implantat) oder von einem Gestagen-freisetzenden Intrauterinsystem (IUS)

Die Umstellung von der Gestagenmonopille kann an jedem beliebigen Tag erfolgen (von einem Implantat oder IUS am Tag der Entfernung, von einer Injektion zu dem Zeitpunkt, an dem die nächste Injektion fällig wäre); in jedem Fall ist während der ersten 7 Tage der Tabletteneinnahme zusätzlich die Anwendung einer Barrieremethode erforderlich.

- Nach einem Abortus im ersten Trimenon

Mit der Tabletteneinnahme kann sofort begonnen werden. In diesem Fall sind keine zusätzlichen kontrazeptiven Maßnahmen erforderlich.

- Nach einer Geburt oder einem Abortus im zweiten Trimenon

Den Anwenderinnen sollte empfohlen werden, mit der Einnahme am 21. bis 28. Tag nach einer Geburt oder einem Abortus im zweiten Trimenon zu beginnen. Bei einem späteren Einnahmebeginn soll die Frau während der ersten 7 Tage zusätzlich eine Barrieremethode anwenden. Wenn jedoch bereits ein Geschlechtsverkehr stattgefunden hat, muss vor Beginn der KOK-Einnahme eine Schwangerschaft ausgeschlossen oder die erste

Menstruationsblutung abgewartet werden.

Zur Anwendung bei stillenden Frauen siehe Abschnitt 4.6.

Vorgehen bei vergessener Tabletteneinnahme

Die vergessene Einnahme von Placebo-Tabletten aus der letzten (4.) Reihe der Blisterpackung kann vernachlässigt werden. Die vergessenen Placebotabletten sollten jedoch verworfen werden, um eine versehentliche Verlängerung der Placebotablettenphase zu vermeiden. Die folgenden Hinweise beziehen sich ausschließlich auf **vergessene wirkstoffhaltige Tabletten**:

Nimmt die Anwenderin eine Tablette **weniger als 24 Stunden** zu spät ein, wird der Konzeptionsschutz dadurch nicht beeinträchtigt. Die Tabletteneinnahme soll so bald wie möglich nachgeholt und die nächsten Tabletten sollen zur gewohnten Zeit eingenommen werden.

Wenn die Einnahmezeit um **mehr als 24 Stunden** überschritten wurde, kann der Konzeptionsschutz herabgesetzt sein. Für das Vorgehen bei vergessener Einnahme gelten die folgenden zwei Grundregeln:

1. Das empfohlene hormonfreie Tablettenintervall beträgt 4 Tage, die Tabletteneinnahme darf nie länger als 7 Tage unterbrochen werden.

2. Eine regelmäßige Tabletteneinnahme über 7 zusammenhängende Tage ist erforderlich, um eine ausreichende Suppression der Hypothalamus-Hypophysen-Ovarialachse zu erreichen.

Entsprechend können für die tägliche Praxis die folgenden Empfehlungen gegeben werden:

- Tag 1-7

Die Einnahme der letzten vergessenen Tablette soll so schnell wie möglich nachgeholt werden, auch wenn dies bedeutet, dass zwei Tabletten zur gleichen Zeit einzunehmen sind. Die weitere Tabletteneinnahme erfolgt dann zur gewohnten Zeit. Während der nächsten 7 Tage sollte jedoch zusätzlich eine Barrieremethode, zum Beispiel ein Kondom, angewandt werden. Wenn in den vergangenen 7 Tagen ein Geschlechtsverkehr stattgefunden hat, sollte die Möglichkeit einer Schwangerschaft in Betracht gezogen werden. Das Risiko einer Schwangerschaft ist umso größer, je mehr Tabletten vergessen wurden und je näher dies zeitlich an der Placebo-Tablettenphase liegt.

- Tag 8-14

Die Einnahme der letzten vergessenen Tablette soll so schnell wie möglich nachgeholt werden, auch wenn dies bedeutet, dass zwei Tabletten zur gleichen Zeit einzunehmen sind. Die weitere Tabletteneinnahme erfolgt dann zur üblichen Zeit. Vorausgesetzt, dass die Tabletteneinnahme an den 7 Tagen vor der ersten vergessenen Tablette korrekt erfolgt ist, besteht keine Notwendigkeit, zusätzliche kontrazeptive Schutzmaßnahmen anzuwenden. Wenn jedoch mehr als 1 Tablette vergessen wurde, soll die Anwendung zusätzlicher Schutzmaßnahmen über 7 Tage empfohlen werden.

- Tag 15-24

Ein voller Konzeptionsschutz kann aufgrund der bevorstehenden Placebo-Tablettenphase nicht mehr gewährleistet werden. Durch Anpassung des Einnahmeschemas kann jedoch einem verminderten Konzeptionsschutz noch vorgebeugt werden. Bei Einhalten einer der beiden folgenden Vorgehensweisen besteht daher keine Notwendigkeit zusätzlicher

kontrazeptiver Maßnahmen, vorausgesetzt, dass die Tabletteneinnahme an den 7 Tagen vor der ersten vergessenen Tablette korrekt erfolgte. Wenn dies nicht der Fall ist, sollte die erste dieser 2 Möglichkeiten befolgt und zusätzliche Schutzmaßnahmen in den nächsten 7 Tagen angewendet werden:

1. Die Einnahme der vergessenen Tablette soll so schnell wie möglich nachgeholt werden, auch wenn dies bedeutet, dass zwei Tabletten zur gleichen Zeit eingenommen werden. Die weitere Tabletteneinnahme erfolgt dann zur gewohnten Zeit, bis die wirkstoffhaltigen Tabletten aufgebraucht sind. Die 4 Placebo-Tabletten der letzten Reihe müssen verworfen werden. Mit der Einnahme aus der nächsten Blisterpackung muss sofort begonnen werden. Es ist unwahrscheinlich, dass es bei der Anwenderin vor Aufbrauchen der wirkstoffhaltigen Tabletten aus der zweiten Packung zu einer Abbruchblutung kommt; allerdings können noch während der Tabletteneinnahme Schmier- oder Durchbruchblutungen auftreten.
2. Es kann auch ein Abbruch der Einnahme der wirkstoffhaltigen Tabletten aus dem aktuellen Blister empfohlen werden. In diesem Fall sollten bis zu 4 Tage lang Placebo-Tabletten aus der letzten Reihe des Blisters eingenommen werden, die Tage der vergessenen Tabletteneinnahme eingerechnet. Danach wird mit der Tabletteneinnahme aus der neuen Packung begonnen.

Nach vergessener Tabletteneinnahme und anschließendem Ausbleiben einer Abbruchblutung in der Placebo-Tablettenphase sollte die Möglichkeit einer Schwangerschaft in Betracht gezogen werden.

Verhalten bei gastrointestinalen Störungen

Bei schweren gastrointestinalen Störungen (z.B. Erbrechen oder Durchfall) ist die Resorption möglicherweise unvollständig und zusätzliche kontrazeptive Maßnahmen sind erforderlich. Bei Erbrechen innerhalb von 3 - 4 Stunden nach der Einnahme einer wirkstoffhaltigen Tablette soll so rasch wie möglich eine neue (Ersatz-)Tablette eingenommen werden. Die neue Tablette sollte möglichst innerhalb von 24 Stunden nach der üblichen Einnahmezeit eingenommen werden. Wenn mehr als 24 Stunden vergangen sind, empfiehlt sich die im Abschnitt 4.2 unter "Vorgehen bei vergessener Tabletteneinnahme" genannte Vorgehensweise für vergessene Tabletten. Falls die Anwenderin den gewohnten Einnahmerhythmus nicht verändern will, muss sie die Ersatztablette(n) aus einer anderen Blisterpackung einnehmen.

Verschieben der Entzugsblutung

Um die Entzugsblutung hinauszuschieben, soll ohne Einnahme der Placebotabletten aus der aktuellen Packung direkt mit der Einnahme aus der nächsten Blisterpackung YAZ begonnen werden. Die Einnahme kann so lange wie gewünscht fortgesetzt werden, bis die wirkstoffhaltigen Tabletten der zweiten Packung aufgebraucht sind. Während der Verlängerung der Einnahme kann es zu Durchbruch- oder Schmierblutungen kommen. Nach der Placebo-Tablettenphase kann die Einnahme von YAZ wie üblich fortgesetzt werden.

Zum Verschieben der Entzugsblutung auf einen anderen als den nach dem Einnahmeschema bisher üblichen Wochentag kann empfohlen werden, die bevorstehende Placebo-Tablettenphase um eine beliebige Anzahl von Tagen zu verkürzen. Je kürzer das Intervall, desto größer ist die Wahrscheinlichkeit des Ausbleibens einer Abbruchblutung sowie für Durchbruch- und Schmierblutungen während der Einnahme aus dem folgenden Blister (wie beim Verschieben der Entzugsblutung).

Zusätzliche Informationen zu bestimmten Patientengruppen

Pädiatrische Patienten
Yaz ist nur indiziert nach der Menarche.

Ältere Patienten
Yaz ist nicht indiziert nach der Menopause.

Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion
Yaz ist bei Frauen mit schweren Lebererkrankungen kontraindiziert. Siehe auch Abschnitte 4.3 und 5.2.

Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion
Yaz ist bei Frauen mit schwerer Niereninsuffizienz oder mit akutem Nierenversagen kontraindiziert. Siehe auch Abschnitte 4.3 und 5.2.

4.3 Gegenanzeigen

Kombinierte hormonale Kontrazeptiva (KHK) dürfen unter den folgenden Bedingungen nicht angewendet werden. Sollte eine dieser Erkrankungen zum ersten Mal während der Einnahme eines KHK auftreten, muss die Einnahme sofort beendet werden.

- Vorliegen einer oder Risiko für eine venöse Thromboembolie (VTE)
  - Venöse Thromboembolie – bestehende VTE (unter Therapie mit Antikoagulanzien) oder VTE in der Vorgeschichte (z. B. tiefe Venenthrombose [TVT] oder Lungenembolie [LE])
  - Bekannte erbliche oder erworbene Prädisposition für eine venöse Thromboembolie, wie z. B. APC-Resistenz (einschließlich Faktor-V-Leiden-Mutation), Antithrombin-III-Mangel, Protein-C-Mangel oder Protein-S-Mangel
  - Größere Operationen mit längerer Immobilisierung (siehe Abschnitt 4.4)
  - Hohes Risiko für eine venöse Thromboembolie aufgrund mehrerer Risikofaktoren (siehe Abschnitt 4.4)

- Vorliegen einer oder Risiko für eine arterielle Thromboembolie (ATE)
  - Arterielle Thromboembolie – bestehende arterielle Thromboembolie, arterielle Thromboembolie in der Vorgeschichte (z. B. Myokardinfarkt) oder Erkrankung im Prodromalstadium (z. B. Angina pectoris)
  - Zerebrovaskuläre Erkrankung – bestehender Schlaganfall, Schlaganfall in der Vorgeschichte oder prodromale Erkrankung (z. B. transitorische ischämische Attacke [TIA]) in der Vorgeschichte
  - Bekannte erbliche oder erworbene Prädisposition für eine arterielle Thromboembolie, wie z. B. Hyperhomocysteinämie und Antiphospholipid-Antikörper (Anticardiolipin-Antikörper, Lupus antikoagulans)
  - Migräne mit fokalen neurologischen Symptomen in der Vorgeschichte

- Hohes Risiko für eine arterielle Thromboembolie aufgrund mehrerer Risikofaktoren (siehe Abschnitt 4.4) oder eines schwerwiegenden Risikofaktors wie:
  - Diabetes mellitus mit Gefäßschädigung
  - Schwere Hypertonie
  - Schwere Dyslipoproteinämie
- Bestehende oder vorausgegangene schwere Lebererkrankung, solange sich die Leberfunktionswerte noch nicht normalisiert haben
- Schwere Niereninsuffizienz oder akutes Nierenversagen
- Bestehende oder vorausgegangene Lebertumoren (benigne oder maligne)
- Bekannte oder vermutete maligne durch Geschlechtshormone beeinflusste Erkrankungen (z.B. der Genitalorgane oder der Brüste)
- Diagnostisch nicht abgeklärte vaginale Blutungen
- Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

Die gleichzeitige Anwendung von YAZ mit Arzneimitteln, die Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir und Dasabuvir enthalten, mit Arzneimitteln, die Glecaprevir/Pibrentasvir oder Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir enthalten, ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.5).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Warnhinweise

- Falls eine der im Folgenden aufgeführten Erkrankungen oder Risikofaktoren vorliegt, sollte die Eignung von Yaz mit der Frau besprochen werden.
- Bei einer Verschlechterung oder dem ersten Auftreten einer dieser Erkrankungen oder Risikofaktoren ist der Anwenderin anzuraten, sich an ihren Arzt zu wenden, um zu entscheiden, ob die Anwendung von Yaz beendet werden sollte.
- Im Fall von vermuteter oder nachgewiesener VTE oder ATE sollte die Anwendung von KHK beendet werden. Falls eine Therapie mit Antikoagulantien begonnen wird, sollte eine adäquate alternative Kontrazeption aufgrund der Teratogenität der Therapie mit Antikoagulantien (Coumarin) veranlasst werden.

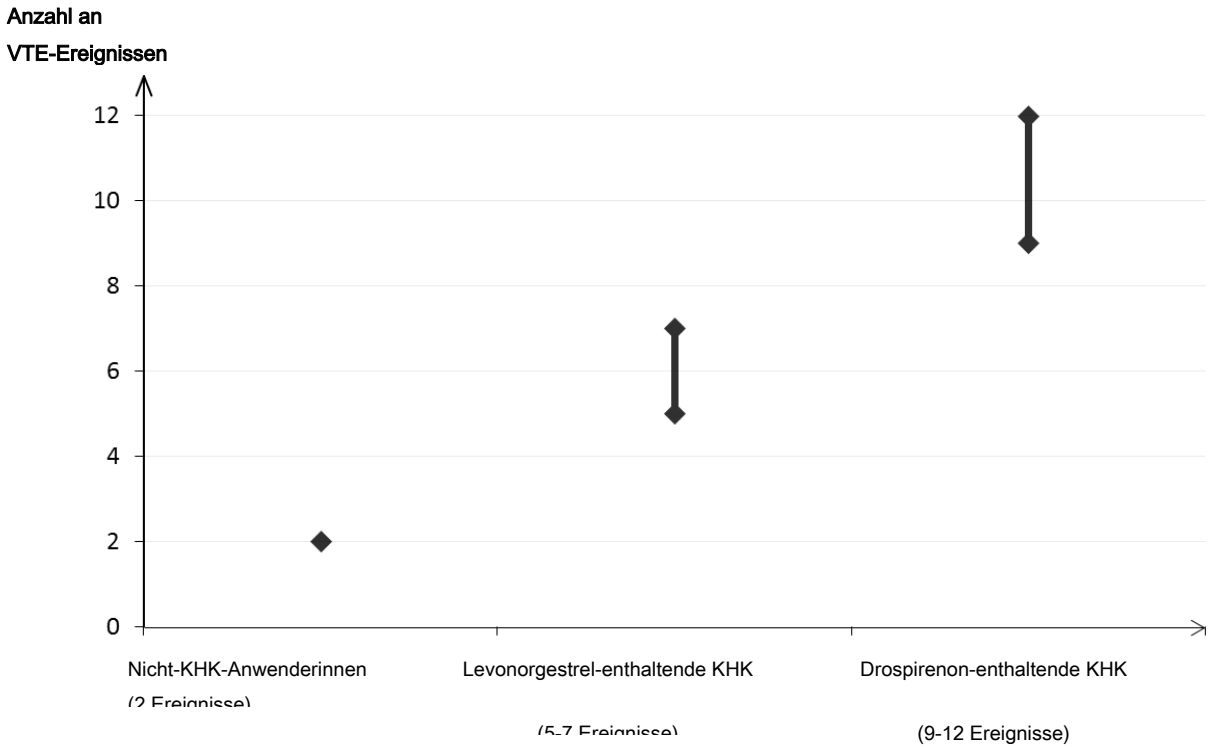
- **Zirkulationsstörungen**

- <u>Risiko für eine venöse Thromboembolie (VTE)</u>

Die Anwendung jedes kombinierten hormonalen Kontrazeptivums (KHK) erhöht das Risiko für eine venöse Thromboembolie (VTE) im Vergleich zur Nichtanwendung. **Arzneimittel, die Levonorgestrel, Norgestimat oder Norethisteron enthalten, sind mit dem geringsten Risiko für eine VTE verbunden. Andere Arzneimittel, wie Yaz, können ein bis zu doppelt so hohes Risiko aufweisen. Die Entscheidung, ein Arzneimittel anzuwenden, das nicht zu denen mit dem geringsten VTE-Risiko gehört, sollte nur nach einem Gespräch mit der Frau getroffen werden, bei dem sicherzustellen ist, dass sie Folgendes versteht:**
das Risiko für eine VTE bei Anwendung von Yaz, wie ihre vorliegenden individuellen Risikofaktoren dieses Risiko beeinflussen, und dass ihr Risiko für VTE in ihrem allerersten Anwendungsjahr am höchsten ist. Es gibt zudem Hinweise, dass das Risiko erhöht ist, wenn die Anwendung eines KHK nach einer Unterbrechung von 4 oder mehr Wochen wieder aufgenommen wird.

Ungefähr 2 von 10.000 Frauen, die kein KHK anwenden und nicht schwanger sind, erleiden im Verlauf eines Jahres eine VTE. Jedoch kann bei einzelnen Frauen das Risiko in Abhängigkeit von ihren zugrunde liegenden Risikofaktoren bedeutend höher sein (siehe unten).Es wird geschätzt[1], dass im Verlauf eines Jahres 9 bis 12 von 10.000 Frauen, die ein Drospirenon-haltiges KHK anwenden, eine VTE erleiden; im Vergleich hierzu kommt es pro Jahr bei ungefähr 6[2] von 10.000 Frauen, die ein Levonorgestrel-haltiges KHK anwenden, zu einer VTE.
In beiden Fällen ist die Anzahl an VTE pro Jahr geringer als die erwartete Anzahl während der Schwangerschaft oder in der Zeit nach der Geburt.
VTE kann in 1-2 % der Fälle tödlich sein.

Jährliche Anzahl an VTE-Ereignissen pro 10.000 Frauen



Äußerst selten wurde bei Anwenderinnen von KHK über eine Thrombose in anderen Blutgefäßen berichtet, wie z. B. in Venen und Arterien von Leber, Mesenterium, Nieren oder Retina.

Risikofaktoren für VTE
Das Risiko für venöse thromboembolische Komplikationen bei Anwenderinnen von KHK kann deutlich ansteigen, wenn bei der Anwenderin zusätzliche Risikofaktoren bestehen, insbesondere wenn mehrere Risikofaktoren vorliegen (siehe Tabelle).

Yaz ist kontraindiziert, wenn bei einer Frau mehrere Risikofaktoren gleichzeitig bestehen, die sie insgesamt einem hohen Risiko für eine Venenthrombose aussetzen (siehe Abschnitt 4.3). Weist eine Frau mehr als einen Risikofaktor auf, ist es möglich, dass die Zunahme des

1 Diese Inzidenzen wurden aus der Gesamtheit der epidemiologischen Studiendaten abgeleitet, wobei relative Risiken der verschiedenen Arzneimittel im Vergleich zu Levonorgestrel-haltigen KHK verwendet wurden.
2 Mittelwert der Spannweite von 5-7 pro 10,000 Frauenjahre, auf der Grundlage eines relativen Risikos für Levonorgestrel-haltige KHK versus Nicht-Anwendung von ca 2,3 bis 3,6..

Risikos größer ist als die Summe der einzelnen Faktoren – in diesem Fall muss ihr Gesamtrisiko für eine VTE in Betracht gezogen werden. Wenn das Nutzen/Risiko-Verhältnis als ungünstig erachtet wird, darf ein KHK nicht verschrieben werden (siehe Abschnitt 4.3).

Tabelle: Risikofaktoren für VTE

Risikofaktor	**Anmerkung**
Adipositas (Body-Mass-Index über 30 kg/m²)	Das Risiko nimmt mit steigendem BMI deutlich zu. Besonders wichtig, wenn weitere Risikofaktoren vorliegen.
Längere Immobilisierung, größere Operationen, jede Operation an Beinen oder Hüfte, neurochirurgische Operation oder schweres Trauma Hinweis: Eine vorübergehende Immobilisierung einschließlich einer Flugreise von > 4 Stunden Dauer kann ebenfalls einen Risikofaktor für eine VTE darstellen, insbesondere bei Frauen mit weiteren Risikofaktoren.	In diesen Fällen ist es ratsam, die Anwendung der Pille (bei einer geplanten Operation mindestens vier Wochen vorher) zu unterbrechen und erst zwei Wochen nach der kompletten Mobilisierung wieder aufzunehmen. Es ist eine andere Verhütungsmethode anzuwenden, um eine ungewollte Schwangerschaft zu verhindern. Eine antithrombotische Therapie muss erwogen werden, wenn Yaz nicht vorab abgesetzt wurde.
Familiäre Vorbelastung (jede venöse Thromboembolie bei einem Geschwister oder Elternteil, insbesondere in relativ jungen Jahren, z. B. jünger als 50 Jahre)	Bei Verdacht auf eine genetische Prädisposition ist die Frau zur Beratung an einen Spezialisten zu überweisen, bevor eine Entscheidung über die Anwendung eines KHKs getroffen wird.
Andere Erkrankungen, die mit einer VTE verknüpft sind	Krebs, systemischer Lupus erythematodes, hämolytisches urämisches Syndrom, chronisch entzündliche Darmerkrankung (Morbus Crohn oder Colitis ulcerosa) und Sichelzellkrankheit
Zunehmendes Alter	Insbesondere älter als 35 Jahre

Es besteht kein Konsens über die mögliche Rolle von Varizen und oberflächlicher Thrombophlebitis bezüglich Beginn oder Fortschreiten einer Venenthrombose.
Das erhöhte Risiko einer Thromboembolie in der Schwangerschaft und insbesondere während der 6-wöchigen Dauer des Wochenbetts muss berücksichtigt werden (Informationen zur „Schwangerschaft und Stillzeit“ siehe Abschnitt 4.6;).

Symptome einer VTE (tiefe Beinvenenthrombose und Lungenembolie)

Beim Auftreten von Symptomen ist den Anwenderinnen anzuraten, unverzüglich ärztliche Hilfe in Anspruch zu nehmen und das medizinische Fachpersonal darüber zu informieren, dass sie ein KHK anwenden.

Bei einer tiefen Beinvenenthrombose (TVT) können folgende Symptome auftreten:
– unilaterale Schwellung des Beins und/oder Fußes oder entlang einer Beinvene;
– Schmerz oder Druckschmerz im Bein, der möglicherweise nur beim Stehen oder Gehen bemerkt wird,
– Erwärmung des betroffenen Beins; gerötete oder entfärbte Haut am Bein.

Bei einer Lungenembolie (LE) können folgende Symptome auftreten:
– plötzliches Auftreten unerklärlicher Kurzatmigkeit oder schnellen Atmens;
– plötzlich auftretender Husten möglicherweise in Verbindung mit Hämoptyse;
– stechender Brustschmerz;
– starke Benommenheit oder Schwindelgefühl;
– schneller oder unregelmäßiger Herzschlag.

Einige dieser Symptome (z. B. „Kurzatmigkeit“, „Husten“) sind unspezifisch und können als häufiger vorkommende oder weniger schwerwiegende Ereignisse fehlinterpretiert werden (z. B. als Atemwegsinfektionen).

Andere Anzeichen für einen Gefäßverschluss können sein: plötzlicher Schmerz sowie Schwellung und leicht bläuliche Verfärbung einer Extremität.

Tritt der Gefäßverschluss im Auge auf, können die Symptome von einem schmerzlosen verschwommenen Sehen bis zu einem Verlust des Sehvermögens reichen. In manchen Fällen tritt der Verlust des Sehvermögens sehr plötzlich auf.

- Risiko für eine arterielle Thromboembolie (ATE)

Epidemiologische Studien haben die Anwendung von KHK mit einem erhöhten Risiko für arterielle Thromboembolie (Myokardinfarkt) oder apoplektischen Insult (z. B. transitorische ischämische Attacke, Schlaganfall) in Verbindung gebracht. Arterielle thromboembolische Ereignisse können tödlich verlaufen.

Risikofaktoren für ATE
Das Risiko für arterielle thromboembolische Komplikationen oder einen apoplektischen Insult bei Anwenderinnen von KHK erhöht sich bei Frauen, die Risikofaktoren aufweisen (siehe Tabelle). Yaz ist kontraindiziert bei Frauen, die einen schwerwiegenden oder mehrere Risikofaktoren für eine ATE haben, die sie einem hohen Risiko für eine Arterienthrombose aussetzen (siehe Abschnitt 4.3). Weist eine Frau mehr als einen Risikofaktor auf, ist es möglich, dass die Zunahme des Risikos höher ist als die Summe der einzelnen Faktoren – in diesem Fall muss ihr Gesamtrisiko betrachtet werden. Bei Vorliegen eines ungünstigen Nutzen/Risiko-Verhältnis darf ein KHK nicht verschrieben werden (siehe Abschnitt 4.3).

Tabelle: Risikofaktoren für ATE

Risikofaktor	**Anmerkung**
Zunehmendes Alter	Insbesondere älter als 35 Jahre
Rauchen	Frauen ist anzuraten, nicht zu rauchen, wenn Sie ein KHK anwenden möchten. Frauen über 35 Jahren, die weiterhin rauchen, ist dringend zu empfehlen, eine andere Verhütungsmethode anzuwenden.
Hypertonie	
Adipositas (Body-Mass-Index über 30 kg/m²)	Das Risiko nimmt mit steigendem BMI deutlich zu. Besonders wichtig bei Frauen mit zusätzlichen Risikofaktoren
Familiäre Vorbelastung (jede arterielle Thromboembolie bei einem Geschwister oder Elternteil, insbesondere in relativ jungen Jahren, d. h. jünger als 50 Jahre)	Bei Verdacht auf eine genetische Prädisposition ist die Frau zur Beratung an einen Spezialisten zu überweisen, bevor eine Entscheidung über die Anwendung eines KHKs getroffen wird.
Migräne	Ein Anstieg der Häufigkeit oder des Schweregrads der Migräne während der Anwendung von KHK (die einem zerebrovaskulären Ereignis vorausgehen kann) kann ein Grund für ein sofortiges Absetzen sein.
Andere Erkrankungen, die mit unerwünschten Gefäßereignissen verknüpft sind	Diabetes mellitus, Hyperhomocysteinämie, Erkrankung der Herzklappen und Vorhofflimmern, Dyslipoproteinämie und systemischer Lupus erythematodes

Symptome einer ATE

Beim Auftreten von Symptomen ist den Frauen anzuraten, unverzüglich ärztliche Hilfe in Anspruch zu nehmen und das medizinische Fachpersonal darüber zu informieren, dass sie ein KHK anwenden.

Bei einem apoplektischen Insult können folgende Symptome auftreten:
– plötzliches Taubheitsgefühl oder Schwäche in Gesicht, Arm oder Bein, besonders auf einer Körperseite;
– plötzliche Gehschwierigkeiten, Schwindelgefühl, Gleichgewichtsverlust oder Koordinationsstörungen;
– plötzliche Verwirrtheit, Sprech- oder Verständnisschwierigkeiten;
– plötzliche Sehstörungen in einem oder beiden Augen;
– plötzliche, schwere oder länger anhaltende Kopfschmerzen unbekannter Ursache;
– Verlust des Bewusstseins oder Ohnmacht mit oder ohne Krampfanfall.

Vorübergehende Symptome deuten auf eine transitorische ischämische Attacke (TIA) hin.

Bei einem Myokardinfarkt (MI) können folgende Symptome auftreten:
– Schmerz, Unbehagen, Druck, Schweregefühl, Enge- oder Völlegefühl in Brust, Arm oder unterhalb des Sternums;
– in den Rücken, Kiefer, Hals, Arm, Magen ausstrahlende Beschwerden;
– Völlegefühl, Indigestion oder Erstickungsgefühl;
– Schwitzen, Übelkeit, Erbrechen oder Schwindelgefühl;
– extreme Schwäche, Angst oder Kurzatmigkeit;
– schnelle oder unregelmäßige Herzschläge.

- **Tumoren**

Ein erhöhtes Risiko für Zervixkarzinom bei Langzeitanwenderinnen von KOK (> 5 Jahre) wurde in einigen epidemiologischen Untersuchungen berichtet; weiterhin gibt es aber kontroverse Auffassungen darüber, in welchem Ausmaß dieses Untersuchungsergebnis den schwer fassbaren Auswirkungen des Sexualverhaltens und anderen Faktoren wie dem humanen Papillomavirus (HPV) zuzuordnen ist.

Eine Metaanalyse von 54 epidemiologischen Studien hat ergeben, dass das relative Risiko für die Diagnosestellung eines Mammakarzinoms bei Frauen, die zu diesem Zeitpunkt ein KOK einnehmen, geringfügig erhöht ist (RR = 1,24). Nach Absetzen des KOKs verschwindet das erhöhte Risiko allmählich innerhalb von 10 Jahren. Da bei Frauen unter 40 Jahren Brustkrebs selten auftritt, ist die Anzahl der zusätzlich diagnostizierten Brustkrebsfälle bei Anwenderinnen, die zu diesem Zeitpunkt ein KOK einnehmen oder kürzlich eingenommen haben, gering im Verhältnis zum Gesamtrisiko, an Brustkrebs zu erkranken. Diese Studien liefern keine Hinweise auf eine Kausalität. Das beobachtete erhöhte Risikoprofil kann auf eine frühzeitigere Diagnosestellung von Brustkrebs bei KOK-Anwenderinnen, die biologischen Wirkungen eines KOKs oder eine Kombination aus beidem zurückzuführen sein. Bei Frauen, die irgendwann einmal ein KOK angewendet haben, befindet sich der diagnostizierte Brustkrebs tendenziell in einem weniger fortgeschrittenen klinischen Stadium als bei Frauen, die noch nie ein KOK angewendet haben.

In seltenen Fällen wurde über benigne Lebertumoren und noch seltener über maligne Lebertumoren bei KOK-Anwenderinnen berichtet. In Einzelfällen führten diese Tumoren zu lebensbedrohlichen intraabdominellen Blutungen. Differentialdiagnostisch sollte an einen Lebertumor gedacht werden, wenn bei Frauen unter KOK-Anwendung starke Oberbauchschmerzen, eine Lebervergrößerung oder Zeichen einer intraabdominellen Blutung auftreten.

Mit der Anwendung von höher dosierten KOK (50 Mikrogramm Ethinylestradiol) verringert

sich das Risiko für Endometrium- und Ovarialkarzinom. Ob dies auch für niedriger dosierte KOK gilt, muss noch bestätigt werden.

- **Sonstige Erkrankungen**

Die Gestagen-Komponente in YAZ ist ein Aldosteron-Antagonist mit kaliumsparenden Eigenschaften. In den meisten Fällen ist kein Anstieg der Kaliumspiegel zu erwarten. In einer klinischen Studie stiegen jedoch bei einigen Patienten mit leichter oder mittelschwerer Einschränkung der Nierenfunktion und gleichzeitiger Anwendung kaliumsparender Medikamente die Serumkaliumspiegel leicht, aber nicht signifikant bei Einnahme von Drospirenon an. Daher wird empfohlen, während des ersten Behandlungszyklus die Serumkaliumwerte bei Patienten mit Niereninsuffizienz und Serumkaliumwerten im oberen Referenzbereich vor der Behandlung, und insbesondere bei gleichzeitiger Anwendung kaliumsparender Medikamente, zu kontrollieren. Siehe auch Abschnitt 4.5.

Frauen mit einer Hypertriglyzeridämie oder einer diesbezüglich positiven Familienanamnese können unter der Einnahme eines KOKs ein erhöhtes Risiko für das Auftreten einer Pankreatitis haben.

Obwohl bei vielen Frauen, die ein KOK verwenden, von einem geringfügigen Blutdruckanstieg berichtet wurde, ist ein klinisch relevanter Blutdruckanstieg selten. Nur in diesen seltenen Fällen ist ein sofortiges Absetzen der KOK-Einnahme gerechtfertigt. Wenn unter der Anwendung eines KOKs bei bereits bestehender Hypertonie anhaltend erhöhte Blutdruckwerte oder ein signifikanter Blutdruckanstieg nicht adäquat auf eine antihypertensive Therapie ansprechen, muss das KOK abgesetzt werden. Wenn es angemessen erscheint, kann die Einnahme des KOKs wieder aufgenommen werden, sobald sich die Blutdruckwerte unter der antihypertensiven Therapie normalisiert haben.

Über ein Auftreten bzw. eine Verschlechterung folgender Erkrankungen wurde sowohl in der Schwangerschaft als auch unter KOK-Anwendung berichtet, wobei ein Zusammenhang mit der KOK-Anwendung nicht eindeutig nachgewiesen werden konnte: cholestasebedingter Ikterus und/oder Pruritus; Gallensteine; Porphyrie; systemischer Lupus erythematodes; hämolytisch-urämisches Syndrom; Sydenham-Chorea; Herpes gestationis; Otosklerose-bedingter Hörverlust.

Exogene Estrogene können Symptome eines angeborenen und erworbenen Quincke-Ödems hervorrufen oder verschlechtern.

Akute oder chronische Leberfunktionsstörungen können eine Unterbrechung der Einnahme des KOKs erforderlich machen, bis die Parameter für die Leberfunktion wieder im Normbereich liegen. Ein Wiederauftreten eines erstmalig während einer Schwangerschaft oder einer früheren Anwendung von steroidalen Sexualhormonen aufgetretenen cholestatischen Ikterus und/oder eines cholestasebedingten Pruritus macht das Absetzen des KOKs erforderlich.

Obwohl KOK einen Einfluss auf die periphere Insulinresistenz und Glukosetoleranz haben können, liegen keine Hinweise für eine Notwendigkeit zur Änderung der Therapieregime bei Diabetikerinnen vor, welche niedrig dosierte KOK (<0,05 mg Ethinylestradiol enthaltend) anwenden. Dennoch sollen Diabetikerinnen, insbesondere in der ersten Zeit der KOK-Anwendung, sorgfältig überwacht werden.

Unter KOK-Anwendung wurde von einer Verschlechterung von Epilepsie, Morbus Crohn und Colitis ulcerosa berichtet.

Depressive Verstimmung und Depression stellen bei der Anwendung hormoneller

Kontrazeptiva allgemein bekannte Nebenwirkungen dar (siehe Abschnitt 4.8). Depressionen können schwerwiegend sein und sind ein allgemein bekannter Risikofaktor für suizidales Verhalten und Suizid. Frauen sollte geraten werden, sich im Falle von Stimmungsschwankungen und depressiven Symptomen – auch wenn diese kurz nach Einleitung der Behandlung auftreten – mit ihrem Arzt in Verbindung zu setzen.

Chloasma kann gelegentlich auftreten, insbesondere bei Frauen mit Chloasma gravidarum in der Anamnese. Frauen mit einer Veranlagung für Chloasma sollten während der KOK-Einnahme Sonnenlicht oder ultraviolette Bestrahlung meiden.

Jede hellrosa Filmtablette dieses Arzneimittels enthält 46 mg Lactose pro Tablette, jede weiße Filmtablette enthält 50 mg. Anwenderinnen mit seltenen angeborenen Störungen wie Galactoseintoleranz, LAPP-Lactase-Defizit oder Glucose-Galactose-Malabsorption, die eine lactosefreie Diät befolgen, sollten diese Menge berücksichtigen.

Ärztliche Untersuchung/Beratung

Vor der Einleitung oder Wiederaufnahme der Behandlung mit Yaz muss eine ausführliche ärztliche Untersuchung (mit Erhebung der Familienanamnese) erfolgen und eine Schwangerschaft ausgeschlossen werden. Der Blutdruck sollte gemessen und eine körperliche Untersuchung durchgeführt werden, die sich an den Gegenanzeigen (siehe Abschnitt 4.3) und Warnhinweisen (siehe Abschnitt 4.4) orientiert. Es ist wichtig, die Frau auf die Informationen zu venösen und arteriellen Thrombosen hinzuweisen, einschließlich des Risikos von Yaz im Vergleich zu anderen KHK, die Symptome einer VTE und ATE, die bekannten Risikofaktoren und darauf, was im Falle einer vermuteten Thrombose zu tun ist. Die Anwenderin ist zudem anzuweisen, die Packungsbeilage sorgfältig zu lesen und die darin gegebenen Ratschläge zu befolgen. Die Häufigkeit und Art der Untersuchungen sollte den gängigen Untersuchungsleitlinien entsprechen und individuell auf die Frau abgestimmt werden.

Die Anwenderinnen sind darüber aufzuklären, dass hormonale Kontrazeptiva nicht vor HIV-Infektionen (AIDS) und anderen sexuell übertragbaren Krankheiten schützen.

Reduzierte Wirksamkeit

Die Wirksamkeit von KOK kann z.B. im Falle von vergessenen wirkstoffhaltigen Tabletten (siehe Abschnitt 4.2), gastrointestinalen Beschwerden während der Einnahme wirkstoffhaltiger Tabletten (siehe Abschnitt 4.2) oder bei gleichzeitiger Anwendung anderer Arzneimittel (siehe Abschnitt 4.5) herabgesetzt sein.

Zyklusstörungen

Bei allen KOK kann es, insbesondere in den ersten Monaten der Einnahme, zu unregelmäßigen Blutungen (Schmier- oder Durchbruchblutungen) kommen. Eine Bewertung jeglicher irregulärer Blutungen ist daher erst nach einer Anpassungsphase von ungefähr drei Zyklen sinnvoll.

Wenn Blutungsunregelmäßigkeiten persistieren oder nach zuvor regelmäßigen Zyklen auftreten, sollten nichthormonale Ursachen in Betracht gezogen und geeignete diagnostische Maßnahmen ergriffen werden, um eine maligne Erkrankung oder eine Schwangerschaft auszuschließen. Dies kann auch eine Kürettage beinhalten.

Es ist möglich, dass es bei manchen Frauen in der Placebo-Tablettenpause zu keiner Abbruchblutung kommt. Wenn das KOK vorschriftsmäßig, wie unter Abschnitt 4.2 beschrieben, eingenommen wurde, ist eine Schwangerschaft unwahrscheinlich. Wenn die Einnahme des KOKs jedoch vor der ersten ausgebliebenen Abbruchblutung nicht vorschriftsmäßig erfolgt ist oder bereits zum zweiten Mal die Abbruchblutung ausgeblieben ist, muss eine Schwangerschaft ausgeschlossen werden, bevor die Einnahme des KOKs

fortgesetzt wird.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Hinweis: Fachinformationen von gleichzeitig verordneten Arzneimitteln sollten auf mögliche Wechselwirkungen hin überprüft werden.

- **Wirkungen anderer Arzneimittel auf YAZ**

Wechselwirkungen können mit Arzneimitteln auftreten, die mikrosomale Enzyme induzieren; dies kann zu einer erhöhten Clearance von Sexualhormonen und zu Durchbruchblutungen und/oder kontrazeptivem Versagen führen.

Handhabung
Die Enzyminduktion kann bereits nach wenigen Behandlungstagen beobachtet werden. Eine maximale Enzyminduktion kann im Allgemeinen innerhalb von einigen Wochen beobachtet werden. Nach Behandlungsende kann die Enzyminduktion ca. 4 Wochen erhalten bleiben.

Kurzzeitbehandlung
Frauen, die mit einem enzyminduzierenden Arzneimittel behandelt werden, sollten vorübergehend zusätzlich zum KOK eine Barrieremethode oder eine andere Verhütungsmethode anwenden. Die Barrieremethode muss während der gesamten Zeit der Behandlung mit der Begleitmedikation und noch 28 Tage nach deren Absetzen angewendet werden.

Falls die Arzneimittelbehandlung über das Ende der wirkstoffhaltigen Tabletten der KOK-Packung hinausgeht, sind die wirkstofffreien Tabletten zu verwerfen und es sollte sofort mit der Einnahme aus der nächsten Packung des KOKs begonnen werden.

Langzeitbehandlung
Bei Frauen unter längerfristiger Behandlung mit Leberenzym-induzierenden Wirkstoffen wird die Anwendung einer anderen zuverlässigen, nichthormonalen Verhütungsmethode empfohlen.

Die folgenden Wechselwirkungen sind in der Literatur beschrieben.

Substanzen, die die Clearance von KOK erhöhen (verminderte Wirksamkeit der KOK durch Enzyminduktion), z.B.:
Barbiturate, Bosentan, Carbamazepin, Phenytoin, Primidon, Rifampicin und Arzneimittel zur Behandlung einer HIV-Infektion wie Ritonavir, Nevirapin und Efavirenz und möglicherweise auch Felbamat, Griseofulvin, Oxcarbazepin, Topiramat, und Produkte, die das pflanzliche Heilmittel Johanniskraut (*Hypericum perforatum*) enthalten.

Substanzen mit variablen Wirkungen auf die Clearance von KOK
Bei gleichzeitiger Verabreichung mit KOK können viele Kombinationen von HIV-Proteasehemmern und nicht-nukleosidische Reverse Transkriptase-Hemmern, inklusive Kombinationen mit HCV-Hemmern die Plasmakonzentrationen von Estrogenen oder Progestagenen erhöhen oder erniedrigen. Die Auswirkungen dieser Veränderungen können in manchen Fällen klinisch relevant sein.

Daher sollte die Fachinformation von gleichzeitig verabreichten HIV/HCV-Arzneimitteln zu Rate gezogen werden, um potentielle Wechselwirkungen und etwaige damit in Zusammenhang stehende Empfehlungen festzustellen. Im Zweifelsfall sollten Frauen, die

unter einer Therapie mit Proteasehemmern oder nicht-nukleosidischen Reverse Transkriptase-Hemmern stehen, immer eine zusätzliche Barrieremethode zur Verhütung anwenden.

Substanzen, die die Clearance von KOK verringern (Enzyminhibitoren)

Die klinische Relevanz möglicher Wechselwirkungen mit Enzym-Inhibitoren bleibt unbekannt.

Die gleichzeitige Verabreichung von starken CYP3A4 Inhibitoren kann die Plasmakonzentrationen von Estrogen oder Progestagenen oder von beiden erhöhen.

In einer Studie mit Mehrfachdosierung von Drospirenon (3 mg/Tag) und Ethinylestradiol (0,02 mg/Tag) in Kombination führte die gleichzeitige Verabreichung des starken CYP3A4 Inhibitors Ketoconazol über 10 Tage zu einer 2,7-fachen AUC-Erhöhung von Drospirenon und zu einer 1,4-fachen von Ethinylestradiol.

Etoricoxib-Dosierungen von 60 bis 120 mg/Tag haben eine 1,4 bzw. 1,6-fache Erhöhung der Plasmakonzentrationen von Ethinylestradiol bei gleichzeitiger Einnahme eines KOKs, das 0,035 mg Ethinylestradiol enthält, gezeigt.

- **Wirkungen von YAZ auf andere Arzneimittel**

KOK können den Metabolismus bestimmter anderer Wirkstoffe beeinflussen. Dementsprechend können Plasma- und Gewebskonzentrationen entweder ansteigen (z.B. Ciclosporin) oder abnehmen (z.B. Lamotrigin).

Auf der Basis von *In-vivo*-Wechselwirkungsstudien an weiblichen Probanden mit Omeprazol, Simvastatin oder Midazolam als Markersubstrat zeigte sich, dass eine klinisch relevante Wechselwirkung von Drospirenon bei Dosen von 3 mg mit dem Cytochrom P450 vermittelten Metabolismus anderer Wirkstoffe unwahrscheinlich ist.

Klinische Daten lassen vermuten, dass Ethinylestradiol die Clearance von CYP1A2 Substraten hemmt und dadurch zu einem schwachen (z.B. Theophyllin) oder mittleren (z.B. Tizanidin) Anstieg in deren Plasmakonzentration führt.

- **Pharmakodynamische Wechselwirkungen**

Während klinischer Studien mit Patienten, deren Hepatitis-C-Virus-Infektionen (HCV) mit Arzneimitteln behandelt wurden, die Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir und Dasabuvir mit oder ohne Ribavirin enthielten, traten Erhöhungen der Transaminase (ALT) bis über das 5-Fache des oberen normalen Grenzwertes (Upper Limit of Normal, ULN) signifikant häufiger bei Frauen auf, die ethinylestradiolhaltigekombinierte hormonelle Kontrazeptiva (KHK) verwendeten. Außerdem wurden ALT-Erhöhungen auch bei Frauen beobachtet, die ethinylestradiolhaltige Arzneimittel wie KHK verwendeten und mit Glecaprevir/Pibrentasvir oder mit Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir behandelt wurden (siehe Abschnitt 4.3).

Deshalb müssen Anwenderinnen von YAZ auf eine alternative Verhütungsmethode (z.B. Verhütungsmittel, die nur ein Gestagen enthalten oder nichthormonelle Methoden) wechseln, bevor sie mit der Behandlung mit diesen Arzneimittelkombinationen beginnen. YAZ kann 2 Wochen nach Beendigung der Behandlung mit diesen Arzneimittelkombinationen wieder begonnen werden.

Bei Patienten ohne Niereninsuffizienz zeigte die gleichzeitige Einnahme von Drospirenon und ACE-Hemmern oder NSAIDs keinen signifikanten Effekt auf den Kaliumspiegel im Serum. Jedoch wurde die gleichzeitige Anwendung von YAZ mit Aldosteron-Antagonisten oder kaliumsparenden Diuretika nicht untersucht. In diesem Fall sollen im ersten Behandlungszyklus die Serumkaliumwerte kontrolliert werden (siehe auch Abschnitt 4.4).

Andere Arten von Wechselwirkungen

- **Laboruntersuchungen**

Die Anwendung von kontrazeptiv wirkenden Steroiden kann die Ergebnisse bestimmter Labortests beeinflussen. Das schließt die biochemischen Parameter der Leber-, Schilddrüsen-, Nebennieren- und Nierenfunktion sowie die Plasmaspiegel der (Träger-) Proteine, z.B. des kortikosteroidbindenden Globulins und der Lipid-/Lipoprotein-Fraktionen, die Parameter des Kohlenhydratstoffwechsels und der Blutgerinnung und Fibrinolyse ein. Im Allgemeinen bleiben diese Veränderungen jedoch innerhalb des Normbereichs. Drospirenon führt aufgrund seines geringen antimineralokortikoiden Effektes zu einem Anstieg der Plasmareninaktivität und des Plasmaaldosterons.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft
YAZ darf während einer Schwangerschaft nicht eingenommen werden.

Falls unter der Einnahme von YAZ eine Schwangerschaft eintritt, ist das Präparat sofort abzusetzen. In umfangreichen epidemiologischen Studien fand sich weder ein erhöhtes Risiko für Missbildungen bei Kindern, deren Mütter vor der Schwangerschaft ein KOK verwendet hatten, noch eine teratogene Wirkung bei versehentlicher Einnahme eines KOKs während einer Schwangerschaft.

Tierstudien zeigten Nebenwirkungen während der Trächtigkeit und Laktation (siehe Abschnitt 5.3). Aufgrund dieser Ergebnisse am Tier können Nebenwirkungen, welche auf die hormonellen Effekte der Wirksubstanz zurückzuführen sind, nicht ausgeschlossen werden. Allgemeine Erfahrungen mit KOK während der Schwangerschaft ergaben jedoch keine Hinweise auf eine tatsächliche Nebenwirkung beim Menschen.

Die verfügbaren Daten zur Anwendung von YAZ während der Schwangerschaft sind zu begrenzt, um Schlussfolgerungen hinsichtlich negativer Auswirkungen von YAZ auf die Schwangerschaft und die Gesundheit des Fötus oder des Neugeborenen zu ermöglichen. Bislang stehen keine relevanten epidemiologischen Daten zur Verfügung.

Das erhöhte VTE-Risiko in der Zeit nach der Geburt sollte vor der erneuten Anwendung von YAZ bedacht werden (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4).

Stillzeit

KOK können die Laktation beeinflussen, da sie die Menge der Muttermilch vermindern und ihre Zusammensetzung verändern können. Daher wird die Anwendung von KOK generell nicht empfohlen, solange eine Mutter ihr Kind nicht vollständig abgestillt hat. Geringe Mengen der kontrazeptiven Steroide und/oder ihrer Metaboliten können unter KOK-Anwendung in die Muttermilch übergehen und Auswirkungen auf das Kind haben.

Fertilität
YAZ ist zur Schwangerschaftsverhütung indiziert. Für Informationen zur Fertilität siehe Abschnitt 5.1.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Es wurden keine Studien zu den Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen durchgeführt. Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen bei KOK Anwenderinnen wurden nicht beobachtet.

4.8 Nebenwirkungen

Bezüglich schwerwiegender Nebenwirkungen bei KOK-Anwenderinnen siehe auch Abschnitt 4.4.

Nachfolgende Tabelle listet unerwünschte Wirkungen nach MedDRA Systemorganklassen (MedDRA SOCs). Die Häufigkeiten basieren auf Daten aus klinischen Prüfungen. Der geeignetste MedDRA-Begriff wurde verwendet, um eine bestimmte Reaktion, ihre Synonyme und in Zusammenhang stehende Erkrankungen zu beschreiben.

Nebenwirkungen, die mit der Anwendung von YAZ als orales Kontrazeptivum oder zur Behandlung von mittelschwerer Akne vulgaris in Verbindung gebracht wurden, gemäß MedDRA-Systemorganklassen und MedDRA-Begriffen

Systemorgan-klasse (MedDRA Version 9.1)	**Häufig (≥ 1/100, < 1/10)**	**Gelegentlich (≥ 1/1000, < 1/100)**	**Selten (≥ 1/10. 000, < 1/1000)**	**nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)**
Infektionen und parasitäre Erkrankungen			Candidiasis	
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems			Anämie Thrombozythämie	
Erkrankungen des Immunsystems			Allergische Reaktion	Überempfindlich-keitsreaktionen Verschlechterung der Symptome eines angeborenen und erworbenen Quincke-Ödems
Endokrine Erkrankungen			Endokrine Erkrankung	
Stoffwechsel- und Ernährungs-störungen			Zunahme des Appetits Anorexie Hyperkaliämie Hyponatriämie	
Psychiatrische Erkrankungen	Stimmungs-schwankungen	Depression Nervosität Somnolenz	Anorgasmie Insomnie	
Erkrankungen des Nervensystems	Kopfschmerzen	Benommenheit Parästhesie	Schwindel Tremor	
Augen-erkrankungen			Konjunktivitis Augentrockenheit	

Systemorgan-klasse (MedDRA Version 9.1)	**Häufig (≥ 1/100, < 1/10)**	**Gelegentlich (≥ 1/1000, < 1/100)**	**Selten (≥ 1/10. 000, < 1/1000)**	**nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)**
			Augenerkrankung	
Herzer-krankungen			Tachykardie	
Gefäß-erkrankungen		Migräne Varizen Hypertonie	Phlebitis Gefäßerkrankung Epistaxis Synkope venöse Thromboembolie (VTE)arterielle Thromboembolie (ATE)	
Erkrankungen des Gastro-intestinaltrakts	Übelkeit	Bauchschmerzen Erbrechen Dyspepsie Flatulenz Gastritis Diarrhoe	Abdomenvergrößerung Gastrointestinale Erkrankung Gastrointestinales Völlegefühl Hiatushernie Orale Candidiasis Obstipation Mundtrockenheit	
Leber- und Gallen-erkrankungen			Gallenschmerzen Cholezystitis	
Erkrankungen der Haut und des Unterhaut-zellgewebes		Akne Pruritus Hautausschlag	Chloasma Ekzem Alopezie Akneiforme Dermatitis Trockene Haut Erythema nodosum Hypertrichosis Erkrankung der Haut Striae der Haut Kontaktdermatitis Photosensible Dermatitis Hautknötchen	Erythema multiforme
Skelettmuskula-tur-, Binde-gewebs- und Knochen-erkrankungen		Rückenschmerzen Schmerzen in den		

Systemorgan-klasse (MedDRA Version 9.1)	**Häufig (≥ 1/100, < 1/10)**	**Gelegentlich (≥ 1/1000, < 1/100)**	**Selten (≥ 1/10. 000, < 1/1000)**	**nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)**
		Extremitäten Muskelkrämpfe		
Erkrankungen der Geschlechts-organe und der Brustdrüse	Brustschmerzen Metrorrhagie* Amenorrhoe	Vaginale Candidiasis Beckenschmerzen Vergrößerung der Brust Fibrozystische Brust Uterus-/Vaginal-blutungen* Genitalfluor Hitzewallungen Vaginitis Menstruations-beschwerden Dysmenorrhoe Hypomenorrhoe Menorrhagie Vaginale Trockenheit Auffälliger Papanicolaou-Abstrich Abnahme der Libido	Dyspareunie Vulvovaginitis Postkoitale Blutung Entzugsblutung Brustzyste Brusthyperplasie Neoplasie der Brust Zervixpolyp Endometriumatrophie Ovarialzyste Vergrößerung des Uterus	
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verab-reichungsort		Asthenie Vermehrtes Schwitzen Ödeme (Ödemkrankheit, peripheres Ödem, Gesichtsödem)	Unwohlsein	
Untersuchungen		Gewichtszunahme	Gewichtsabnahme	

* Unregelmäßige Blutungen lassen im Verlauf der Behandlung üblicherweise nach

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Bei Anwenderinnen von KHK wurde ein erhöhtes Risiko für arterielle und venöse thrombotische und thromboembolische Ereignisse einschließlich Myokardinfarkt, Schlaganfall, transitorische ischämische Attacken, Venenthrombose und Lungenembolie beobachtet, die in Abschnitt 4.4 eingehender behandelt werden.

Über die folgenden schwerwiegenden, unerwünschten Ereignisse wurde bei KOK-Anwenderinnen berichtet (siehe Abschnitt 4.4 ”Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung”):

- Venöse Thromboembolien;
- Arterielle Thromboembolien;
- Hypertonie;
- Lebertumoren;
- Auftreten oder Verschlechterung von Erkrankungen, für die ein Zusammenhang mit der KOK-Einnahme nicht eindeutig ist: Morbus Crohn, Colitis ulcerosa, Epilepsie, uterine Myome, Porphyrie, systemischer Lupus erythematodes, Herpes gestationis, Sydenham-Chorea, hämolytisch-urämisches Syndrom, cholestatischer Ikterus;
- Chloasma;
- Akute oder chronische Leberfunktionsstörungen können eine Unterbrechung der Einnahme des KOK erforderlich machen, bis sich die Leberfunktionswerte wieder normalisiert haben.

Die Diagnosehäufigkeit von Brustkrebs unter Anwenderinnen von KOK ist geringfügig erhöht. Da bei Frauen unter 40 Jahren Brustkrebs selten auftritt, ist das Risiko an Brustkrebs zu erkranken im Verhältnis zum Gesamtrisiko gering. Die Kausalität in Verbindung mit dem KOK-Gebrauch ist unbekannt. Für weitere Informationen siehe Abschnitte 4.3 und 4.4.

Wechselwirkungen

Durchbruchblutung und/oder Verhütungsversagen können die Folge von Wechselwirkungen anderer Arzneimittel (enzyminduzierende Arzneimittel) mit oralen Kontrazeptiva sein (siehe Abschnitt 4.5).

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen
Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das nationale Meldesystem anzuzeigen:

Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen
Traisengasse 5
1200 WIEN
Österreich
Fax: + 43 (0) 50 555 36207
Website: http://www.basg.gv.at/

4.9 Überdosierung

Für YAZ liegen bislang keine Erfahrungen bezüglich einer Überdosierung vor. Ausgehend von den mit KOK gesammelten allgemeinen Erfahrungen können möglicherweise folgende Symptome auftreten, falls eine Überdosis an wirkstoffhaltigen Tabletten eingenommen wurde: Übelkeit, Erbrechen und Entzugsblutungen.
Eine Entzugsblutung kann sogar bei Mädchen vor der Menarche auftreten, falls sie das Medikament versehentlich einnehmen.
Es gibt kein Antidot und die weitere Behandlung erfolgt symptomatisch.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Gestagene und Estrogene, fixe Kombinationen
ATC Code: G03AA12

Pearl-Index für Methodenversagen: 0,41 (oberes zweiseitiges 95 %-Konfidenzlimit: 0,85)
Gesamt-Pearl-Index (Methodenversagen + Anwendungsfehler): 0,80 (oberes zweiseitiges 95 %-Konfidenzlimit: 1,30)

Die kontrazeptive Wirkung von YAZ beruht auf dem Zusammenspiel verschiedener Faktoren, wobei die Ovulationshemmung und Endometriumsveränderungen als die wichtigsten Faktoren anzusehen sind.

In einer Studie zur Ovulationshemmung über 3-Zyklen, die Drospirenon 3 mg/Ethinylestradiol 0,020 mg mit einem Einnahmeschema über 24 Tage und einem Einnahmeschema über 21 Tage verglich, wurde das Einnahmeschema über 24 Tage mit einer höheren Unterdrückung einer follikularen Entwicklung in Zusammenhang gebracht. Nach absichtlichen Dosierfehlern während des dritten Behandlungszyklus zeigte eine größere Anzahl von Frauen unter dem Einnahmeschema über 21 Tage eine Ovarialaktivität einschließlich Durchbruchsovulation im Vergleich zu Frauen unter dem Einnahmeschema über 24 Tage. Die Ovarialaktivität kehrte auf das Niveau vor der Behandlung während des Zyklus nach der Behandlung bei 91,8% der Frauen mit einem 24 Tage Einnahmeschema zurück.

YAZ ist ein kombiniertes orales Kontrazeptivum mit Ethinylestradiol und dem Gestagen Drospirenon. In therapeutischer Dosierung hat Drospirenon auch antiandrogene und schwach antimineralokortikoide Eigenschaften. Es zeigt keinerlei östrogene, glukokortikoide und antiglukokortikoide Wirkungen. Dies verleiht Drospirenon ein pharmakologisches Profil, das dem des natürlichen Hormons Progesteron sehr ähnlich ist.

Aus klinischen Studien gibt es Hinweise, dass die schwach antimineralokortikoiden Eigenschaften von YAZ zu einer schwachen antimineralokortikoiden Wirkung führen.

Zwei multizentrische, doppelblinde, randomisierte, placebokontrollierte Studien wurden durchgeführt, um die Wirksamkeit und Sicherheit von YAZ bei Frauen mit moderater Akne vulgaris zu beurteilen.

Nach sechs Monaten Behandlung zeigte YAZ im Vergleich zu Placebo eine statistisch signifikant stärkere Verminderung von entzündlichen Läsionen um 15,6% (49,3 % versus 33,7 %), von nichtentzündlichen Läsionen um 18,5% (40,6 % versus 22,1 %) sowie der Anzahl der Läsionen insgesamt um 16,5% (44,6 % versus 28,1 %). Darüber hinaus erreichte ein um 11,8% höherer prozentualer Anteil von Probandinnen (18,6% versus 6,8%) die Einstufung „rein“ oder „nahezu rein“ auf der Skala Investigator’s Static Global Assessment (ISGA).

5.2. Pharmakokinetische Eigenschaften

- **Drospirenon**

Resorption

Oral verabreichtes Drospirenon wird rasch und nahezu vollständig resorbiert. Maximale Serumkonzentrationen des Wirkstoffs von ca. 38 ng/ml werden ca. 1-2 Stunden nach einmaliger Anwendung erreicht. Die Bioverfügbarkeit liegt zwischen 76 und 85%. Gleichzeitige Nahrungsaufnahme hat keinen Einfluss auf die Bioverfügbarkeit von Drospirenon.

Verteilung

Nach der oralen Einnahme nehmen die Drospirenonspiegel im Serum mit einer terminalen Halbwertszeit von 31 h ab. Drospirenon wird an das Serumalbumin gebunden und bindet nicht an sexualhormonbindendes Globulin (SHBG) oder kortikosteroidbindendes Globulin (CBG). Nur 3-5% der Gesamtserumkonzentration des Wirkstoffs liegen als freies Steroid vor. Der Ethinylestradiol-induzierte Anstieg des SHBG beeinflusst die Serumproteinbindung von

Drospirenon nicht. Das mittlere scheinbare Verteilungsvolumen von Drospirenon beträgt 3,7 ± 1,2 l/kg.

Biotransformation

Drospirenon wird nach der oralen Aufnahme weitestgehend metabolisiert. Die Hauptmetaboliten im Plasma sind die Säureform von Drospirenon, die durch eine Öffnung des Lactonrings entsteht, und das 4,5-Dihydrodrospirenon-3-sulfat, die durch Reduktion und Sulfatierung gebildet werden. Drospirenon unterliegt auch dem oxidativen Metabolismus der durch CYP3A4 katalisiert wird.
In vitro kann Drospirenon die Cytochrom P450 Enzyme CYP1A1, CYP2C9, CYP2C19 und CYP3A4 schwach bis moderat hemmen.

Elimination

Die metabolische Clearance von Drospirenon im Serum beträgt 1,5 ± 0,2 ml/min/kg. Drospirenon wird nur in Spuren unverändert ausgeschieden. Die Metaboliten von Drospirenon werden in Faeces und Urin mit einem Exkretionsverhältnis von ungefähr 1,2 zu 1,4 ausgeschieden. Die Halbwertszeit der Metabolitenausscheidung über Urin und Faeces beträgt ungefähr 40 Stunden.

Steady-state-Bedingungen

Während eines Behandlungszyklus werden maximale Steady-state-Konzentrationen von Drospirenon im Serum von ungefähr 70 ng/ml nach ungefähr 8 Behandlungstagen erreicht. Die Serumdrospirenonspiegel kumulierten um einen Faktor von ungefähr 3 als Folge des Verhältnisses von terminaler Halbwertszeit und Dosierungsintervall.

Bestimmte Gruppen von Anwenderinnen

Auswirkungen einer Niereninsuffizienz

Die steady-state-Drospirenonwerte im Serum waren bei Frauen mit leichter Niereninsuffizienz (Kreatinin Clearance CLcr, 50-80 ml/min) vergleichbar mit jenen von Frauen mit normaler Nierenfunktion. Die Drospirenonwerte im Serum waren bei Frauen mit mittelgradiger Niereninsuffizienz (CLcr, 30-50 ml/min) im Durchschnitt 37% höher verglichen mit jenen von Frauen mit normaler Nierenfunktion. Die Drospirenon-Therapie wurde auch von Frauen mit leichter und mittelgradiger Niereninsuffizienz gut vertragen. Die Drospirenon-Therapie zeigte keinerlei klinisch signifikanten Effekt auf die Kaliumkonzentration im Serum.

Auswirkungen einer Leberinsuffizienz

In einer Einzeldosisstudie war die orale Clearance (CL/F) bei Probanden mit mittelgradiger Leberinsuffizienz um ungefähr 50% im Vergleich zu Probanden mit normaler Leberfunktion vermindert. Die beobachtete Abnahme der Drospirenon-Clearance bei Probanden mit mittelgradiger Leberinsuffizienz führte zu keinem erkennbaren Unterschied hinsichtlich der Serum-Kaliumkonzentrationen. Sogar bei Vorliegen eines Diabetes und einer Begleitmedikation mit Spironolacton (zwei prädisponierenden Faktoren für eine Hyperkaliämie) wurde kein Ansteigen der Kaliumkonzentrationen im Serum über die obere Grenze des Normalbereichs beobachtet. Daraus kann geschlossen werden, dass Drospirenon von Patienten mit leichter oder mittelgradiger Leberinsuffizienz (Child-Pugh B) gut vertragen wird.

Ethnische Gruppen

Es wurden keine klinisch relevanten Unterschiede in der Pharmakokinetik von Drospirenon oder Ethinylestradiol zwischen japanischen und kaukasischen Frauen beobachtet.

- **Ethinylestradiol**

Resorption

Oral verabreichtes Ethinylestradiol wird rasch und vollständig resorbiert. Spitzenserumkonzentrationen von ca. 33 pg/ml werden innerhalb von 1-2 Stunden nach einmaliger Einnahme erreicht. Die absolute Bioverfügbarkeit als ein Ergebnis von präsystemischer Konjugation und First-pass-Metabolismus beträgt ca. 60%. Gleichzeitige Nahrungsaufnahme reduzierte die Bioverfügbarkeit von Ethinylestradiol bei ca. 25% der untersuchten Probanden, während bei den übrigen keine Veränderung beobachtet wurde.

Verteilung

Die Serumspiegel von Ethinylestradiol fallen in 2 Phasen ab. Die terminale Verteilungsphase ist charakterisiert durch eine Halbwertszeit von ca. 24 Stunden. Ethinylestradiol ist in hohem Maße, aber unspezifisch, an Serumalbumin gebunden (ungefähr 98,5 %) und bewirkt einen Anstieg der Konzentrationen von Sexualhormon-bindendem Globulin (SHBG) und Kortikosteroid-bindendem Globulin (CBG) im Serum. Ein scheinbares Verteilungsvolumen von ca. 5 l/kg wurde bestimmt.

Biotransformation

Ethinylestradiol unterliegt signifikant dem Darm- und dem hepatischen first-pass Metabolismus. Ethinylestradiol wird vorwiegend durch aromatische Hydroxylation metabolisiert; jedoch bildet sich eine große Vielfalt an hydroxylierten und methylierten Metaboliten; diese bestehen aus freien Metaboliten und aus Konjugaten mit Glucuroniden- und Sulfaten. Die metabolische Clearancerate beträgt ca. 5 ml/min/kg.

In vitro ist Ethinylestradiol ein reversibler Hemmer von CYP2C19, CYP1A1 und CYP1A2 sowie ein auf Mechanismen beruhender Hemmer von CYP3A4/5, CYP2C8 und CYP2J2.

Elimination

Ethinylestradiol wird nur in einem sehr geringen Ausmaß unverändert ausgeschieden. Die Metaboliten von Ethinylestradiol werden über Urin und Galle im Verhältnis 4:6 ausgeschieden. Die Halbwertzeit der Metabolitenausscheidung liegt bei ungefähr 1 Tag.

Steady-state-Bedingungen

Steady-state-Konzentrationen werden in der zweiten Hälfte des Behandlungszyklus erreicht, die Serumspiegel von Ethinylestradiol kumulieren um einen Faktor von ca. 2,0 bis 2,3.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

In Tierversuchen beschränkten sich die Effekte von Drospirenon und Ethinylestradiol auf jene, die mit den bekannten pharmakologischen Wirkungen in Verbindung gebracht werden. Insbesondere zeigten reproduktionstoxikologische Studien embryotoxische und fetotoxische Schädigungen an den Versuchstieren, die als Spezies-spezifische Effekte bewertet wurden. Unter Exposition von im Vergleich zur YAZ-Anwendung erhöhten Gaben wurden Veränderungen in der Differenzierung der Sexualorgane in Rattenfeten, nicht aber in Feten von Affen beobachtet. Umweltverträglichkeitsstudien haben gezeigt, dass Ethinylestradiol und Drospirenon ein mögliches Risiko für die aquatische Umwelt darstellen (siehe Abschnitt 6.6).

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Wirkstoffhaltige Filmtabletten (hellrosa):	Placebo-Filmtabletten (weiß):
Tablettenkern:	
Lactose-Monohydrat	Lactose-Monohydrat
Maisstärke	Povidon K25
Magnesiumstearat	Maisstärke
	Magnesiumstearat
Tablettenfilmüberzug:	
Hypromellose	Hypromellose
Talkum	Talkum
Titandioxid	Titandioxid
Eisenoxid, rot	

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

5 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Transparente PVC/Aluminium-Blisterpackung in einer Klappschachtel („Wallet“) aus Karton.

Packungsgrößen: 28, 3x28, 6x28 und 13x28 Tabletten

Jede Blisterpackung enthält 24 hellrosa wirkstoffhaltige Filmtabletten und 4 weiße Placebo-Filmtabletten.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Dieses Arzneimittel kann ein Risiko für die Umwelt darstellen (siehe Abschnitt 5.3). Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu entsorgen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Bayer Austria Ges.m.b.H.
Wien

8. ZULASSUNGSNUMMER

1-27586

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 12. Juni 2008
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 29. Juni 2012

10. STAND DER INFORMATION

02.2023

REZEPTPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT

Rezept- und apothekenpflichtig