Yaz

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Yaz 0,02 mg/3 mg filmomhulde tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

24 lichtroze filmomhulde tabletten:
Elke filmomhulde tablet bevat 0,020 mg ethinylestradiol (als betadexcladraat) en 3 mg drospirenon.

Hulpstof met bekend effect: 46 mg lactose (als lactosemonohydraat 48,18 mg)

4 witte filmomhulde (niet werkzame) placebotabletten**:**
De tablet bevat geen werkzame bestanddelen.

Hulpstof met bekend effect: 22 mg lactose (als lactosemonohydraat 23,21 mg)

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet

De werkzame tabletten zijn lichtroze en rond met convexe zijden; aan één zijde voorzien van de letters “DS” in een regelmatige zeshoek.

De placebotabletten zijn wit en rond met convexe zijden; aan één zijde voorzien van de letters “DP” in een regelmatige zeshoek.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Orale anticonceptie.

Bij de beslissing om Yaz voor te schrijven moet rekening worden gehouden met de huidige risicofactoren van de individuele vrouw, in het bijzonder met de factoren voor veneuze trombo-embolie (VTE) en hoe het risico op VTE met Yaz zich verhoudt tot het risico met andere gecombineerde hormonale anticonceptiva (zie rubrieken 4.3 en 4.4).

4.2 Dosering en wijze van toediening

Wijze van toediening: oraal gebruik

Dosering

Hoe wordt Yaz ingenomen?

De tabletten moeten elke dag op ongeveer hetzelfde tijdstip worden ingenomen, zonodig met wat vloeistof, in de volgorde die op de blisterverpakking staat aangegeven. De tabletinname is continu. Gedurende 28 opeenvolgende dagen moet dagelijks één tablet worden ingenomen. Elke volgende blisterverpakking wordt gestart de dag na de laatste tablet van de vorige blisterverpakking. Een onttrekkingsbloeding treedt doorgaans de tweede of derde dag na het begin van de inname van de placebotabletten (laatste rij) op; deze bloeding is niet altijd voorbij op de dag waarop met de volgende blisterverpakking wordt begonnen.

Hoe beginnen met Yaz?

- Geen voorafgaand gebruik van een hormonaal anticonceptivum (in de afgelopen maand)

De eerste tablet moet op dag 1 van de natuurlijke cyclus van de vrouw worden ingenomen (d.w.z. op de eerste dag van de menstruatie).

- Overschakelen van een gecombineerd hormonaal anticonceptivum (combinatie oraal anticonceptivum [combinatie OAC], vaginale anticonceptiering of anticonceptiepleister)

De vrouw dient bij voorkeur met Yaz te starten op de dag na de laatste werkzame tablet (de laatste tablet met de werkzame bestanddelen) van haar voorgaande combinatie-OAC, maar niet later dan op de dag na de gebruikelijke tabletvrije of placeboperiode van haar voorgaande combinatie-OAC. Als een vaginale anticonceptiering of een anticonceptiepleister is gebruikt, dient de vrouw bij voorkeur te beginnen met Yaz op de dag van verwijdering, maar niet later dan op de dag waarop de volgende ring of pleister zou moeten worden geplaatst.

- Overschakelen van een progestageenmethode (OAC met alleen een progestageen, injectiepreparaat, implantaat) of van een progestageen-afgevend intra-uterien systeem (IUS)

De vrouw mag overschakelen van een OAC met alleen een progestageen wanneer zij wil (van een implantaat of IUS op de dag van verwijdering en van een injectiepreparaat op de dag waarop de volgende injectie zou moeten worden gegeven), maar moet in al deze gevallen geadviseerd worden om tijdens de eerste 7 dagen van de tabletinname aanvullend een barrièremiddel te gebruiken.

- Na een abortus in het eerste trimester

De vrouw mag direct beginnen. In dit geval hoeft ze geen aanvullende anticonceptieve maatregelen te nemen.

- Na een bevalling of na een abortus in het tweede trimester

Aangeraden moet worden om tussen de 21e en 28e dag na de partus of na een abortus in het tweede trimester te starten. Als een vrouw later begint, dan moet haar worden aangeraden om tijdens de eerste 7 dagen aanvullend een barrièremiddel te gebruiken. Als inmiddels echter geslachtsgemeenschap heeft plaatsgevonden, dan moet een zwangerschap worden uitgesloten of moet de eerste menstruatie worden afgewacht voordat de vrouw met de combinatie-OAC begint.

Voor vrouwen die borstvoeding geven, zie rubriek 4.6.

Wat te doen na het vergeten van tabletten?

Placebotabletten uit de laatste (4e) rij van de blisterverpakking kunnen worden overgeslagen. Ze moeten echter worden weggegooid om te voorkomen dat de placebofase per ongeluk wordt verlengd. Het volgende advies heeft alleen betrekking op **vergeten werkzame tabletten**:

Als een vrouw **minder dan 24 uur te laat** is met het innemen van een tablet, is de anticonceptieve werking niet verminderd. De vrouw moet deze tablet alsnog innemen zodra zij eraan denkt en de resterende tabletten op het gebruikelijke tijdstip innemen.

Als de vrouw **meer dan 24 uur te laat** is met het innemen van een tablet, kan de anticonceptieve werkzaamheid verminderd zijn. Bij het beleid kunnen de volgende twee basisregels als leidraad dienen:

1. Het aanbevolen hormoonvrije tablet interval is 4 dagen, het innemen van de tabletten mag nooit langer dan 7 achtereenvolgende dagen onderbroken worden.

2. Tabletten moeten 7 dagen zonder onderbreking worden ingenomen om de hypofyse-ovariumas voldoende te onderdrukken.

Dienovereenkomstig kunnen in de praktijk de volgende adviezen worden gegeven:

- Dag 1-7

De vrouw moet de laatste vergeten tablet innemen zodra zij eraan denkt, zelfs als dit betekent dat zij twee tabletten op hetzelfde moment moet innemen. Zij gaat dan op het gebruikelijke tijdstip verder met de resterende tabletten.
Aanvullend dient gedurende de eerstvolgende 7 dagen na het vergeten een barrièremiddel, zoals bijvoorbeeld een condoom, te worden gebruikt. Als er geslachtsgemeenschap heeft plaatsgehad in de 7 dagen vóór het vergeten van de tabletten, dan moet rekening worden gehouden met een mogelijke zwangerschap. De kans op zwangerschap wordt groter naarmate er meer tabletten zijn vergeten en deze tabletten dichter bij de placebofase zijn vergeten.

- Dag 8-14

De vrouw moet de laatste vergeten tablet innemen zodra zij eraan denkt, zelfs als dit betekent dat zij twee tabletten op hetzelfde moment moet innemen. Zij gaat dan op het gebruikelijke tijdstip verder met de resterende tabletten. Als de vrouw de tabletten in de 7 dagen voorafgaande aan de éérste vergeten tablet correct heeft ingenomen, is geen aanvullende anticonceptie nodig. Als de vrouw echter meer dan 1 tablet is vergeten, moet haar aangeraden worden om gedurende de eerstvolgende 7 dagen aanvullend een barrièremiddel te gebruiken.

- Dag 15-24

Vanwege de naderende placebofase dreigt het gevaar van verminderde betrouwbaarheid. Door het aanpassen van het tabletinnameschema kan echter worden voorkomen dat de contraceptieve betrouwbaarheid daadwerkelijk vermindert.
Bij het opvolgen van één van de volgende twee adviezen is dan ook geen aanvullende anticonceptie nodig, mits de vrouw alle tabletten in de 7 dagen voorafgaande aan de eerste vergeten tablet correct heeft ingenomen. Als dit niet het geval is, moet zij het eerste van de hierna gegeven adviezen volgen en bovendien gedurende de eerstvolgende 7 dagen aanvullend een barrièremiddel gebruiken.

1. De vrouw moet de laatste vergeten tablet innemen zodra zij eraan denkt, zelfs als dit betekent dat zij twee tabletten op hetzelfde moment moet innemen. Zij gaat dan op het gebruikelijke tijdstip verder met de resterende werkzame tabletten tot deze op zijn. De 4 placebotabletten uit de laatste rij moeten worden weggegooid. Na de laatste werkzame tablet van de blisterverpakking moet de vrouw direct met een nieuwe blisterverpakking beginnen. De vrouw heeft waarschijnlijk geen onttrekkingsbloeding tot na de laatste werkzame tabletten van de tweede blisterverpakking maar er kan wel enig bloedverlies (‘doorbraakbloeding’ of ‘spotting’) optreden tijdens het gebruik van deze blisterverpakking.

2. De vrouw mag ook worden aangeraden om te stoppen met het innemen van de werkzame tabletten uit de huidige blisterverpakking. Ze moet dan de placebotabletten van de laatste rij innemen gedurende 4 dagen, inclusief de dagen waarop zij tabletten was vergeten, en na die periode doorgaan met de volgende blisterverpakking.

Als een vrouw na het vergeten van tabletten geen onttrekkingsbloeding heeft in de placebofase dan moet rekening worden gehouden met een eventuele zwangerschap.

Advies in het geval van gastro-intestinale stoornissen

In het geval van ernstige gastro-intestinale stoornissen (bijv. overgeven of diarree), kan de absorptie verstoord zijn en dienen aanvullende anticonceptiemaatregelen te worden gebruikt. Als braken optreedt binnen 3-4 uur na de inname van een werkzame tablet, moet de vrouw zo snel mogelijk een nieuwe (vervangende) tablet innemen. De nieuwe tablet moet zo mogelijk binnen 24 uur na het normale innametijdstip worden ingenomen. Als er echter méér dan 24 uur zijn verstreken, geldt het advies voor het vergeten van tabletten dat in rubriek 4.2 “Wat te doen na het vergeten van tabletten?” is gegeven. Als de vrouw haar normale schema van tabletinname niet wil veranderen, moet ze de extra tablet(ten) uit een andere blisterverpakking nemen.

Hoe kan een onttrekkingsbloeding worden uitgesteld?

Om een maandelijkse bloeding uit te stellen dient de vrouw de placebotabletten uit haar huidige blisterverpakking over te slaan en door te gaan met de volgende blisterverpakking Yaz. De maandelijkse bloeding kan worden uitgesteld naar gelang de wensen van de vrouw, maar niet langer dan totdat de werkzame tabletten in de tweede blisterverpakking zijn opgebruikt. Tijdens de verlenging kan doorbraakbloeding of spotting optreden. Na de gebruikelijke placebofase wordt de reguliere inname van Yaz hervat.

Als een vrouw de huidige begindag van haar bloeding wenst te verschuiven naar een andere dag, kan haar worden aangeraden haar eerstvolgende placebotabletfase te verkorten met zoveel dagen als zij wenst. Hoe korter de placebofase wordt, hoe groter de kans wordt dat ze geen onttrekkingsbloeding krijgt en doorbraakbloeding of spotting zal krijgen tijdens het gebruik van de volgende blisterverpakking (vergelijkbaar met het uitstellen van de menstruatie).

Bijkomende informatie over speciale patiëntengroepen

Pediatrische patiënten
Yaz is enkel geïndiceerd na de menarche.

Ouderen
Yaz is niet geïndiceerd voor gebruik na de menopauze.

Patiënten met leverfunctiestoornis
Yaz is gecontra-indiceerd bij vrouwen met ernstige leverziektes. Zie ook rubrieken 4.3 en 5.2.

Patiënten met nierfunctiestoornis
Yaz is gecontra-indiceerd bij vrouwen met een ernstige nierfunctiestoornis of acuut nierfalen. Zie ook rubrieken 4.3 en 5.2.

4.3 Contra-indicaties

Gecombineerde hormonale anticonceptiva (CHC's) mogen in de volgende situatie niet worden gebruikt. Als één van deze aandoeningen voor het eerst optreedt tijdens het gebruik van een CHC, dan moet het gebruik hiervan onmiddellijk worden gestaakt.

- Aanwezigheid van of risico op veneuze trombo-embolie (VTE)

- Veneuze trombo-embolie – bestaande VTE (bij antistollingsmiddelen) of eerder doorgemaakte VTE (bijv. diepe veneuze trombose [DVT] of longembolie [PE])
- Bekende erfelijke of verworven predispositie voor veneuze trombo-embolie, bijvoorbeeld APC-resistentie, (waaronder factor V-Leiden), antitrombine-III-deficiëntie, proteïne C-deficiëntie, proteïne S-deficiëntie
- Zware operatie met langdurige immobilisatie (zie rubriek 4.4)
- Een hoog risico op veneuze trombo-embolie door de aanwezigheid van meerdere risicofactoren (zie rubriek 4.4)

- Aanwezigheid van of risico op arteriële trombo-embolie (ATE)

- Arteriële trombo-embolie – bestaande arteriële trombo-embolie, eerder doorgemaakte arteriële trombo-embolie (bijv. myocardinfarct) of prodromale aandoening (bijv. angina pectoris)
- Cerebrovasculaire ziekte – bestaande beroerte, eerder doorgemaakte beroerte of prodromale aandoening (bijv. *transient ischaemic attack* (TIA))
- Bekende erfelijke of verworven predispositie voor arteriële trombo-embolie, bijvoorbeeld hyperhomocysteïnemie en antifosfolipiden-antistoffen (anticardiolipine-antistoffen, lupusanticoagulans)
- Voorgeschiedenis van migraine met focale neurologische symptomen
- Een hoog risico op arteriële trombo-embolie als gevolg van meerdere risicofactoren (zie rubriek 4.4) of door de aanwezigheid van een ernstige risicofactor, zoals:
    - diabetes mellitus met vasculaire symptomen
    - ernstige hypertensie
    - ernstige dislipoproteïnemie

- Manifeste of eerder doorgemaakte ernstige leveraandoening zolang de leverfunctiewaarden niet genormaliseerd zijn
- Ernstige nierinsufficiëntie of acuut nierfalen
- Manifeste of eerder doorgemaakte levertumoren (benigne of maligne)
- Aanwezigheid van geslachtshormoonafhankelijke maligne aandoeningen (bijvoorbeeld van de geslachtsorganen of de mammae), of het vermoeden daarvan
- Vaginale bloedingen waarvan de diagnose niet is gesteld
- Overgevoeligheid voor de werkzame stoffen of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen

Yaz is gecontra-indiceerd voor concomitant gebruik met geneesmiddelen die ombitasvir/ paritaprevir/ritonavir en dasabuvir bevatten, geneesmiddelen die glecaprevir/pibrentasvir of sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir bevatten (zie rubriek 4.5).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Waarschuwingen

Indien één of meer van de hieronder vermelde aandoeningen of risicofactoren aanwezig zijn, moet met de vrouw besproken worden of Yaz geschikt is.

In het geval van verergering of eerste optreden van één of meer van deze aandoeningen of risicofactoren dient de vrouw het advies te krijgen om contact op te nemen met haar arts, om te bepalen of het gebruik van Yaz moet worden gestaakt.

In geval van vermoede of bevestigde VTE of ATE moet het gebruik van het CHC worden stopgezet. Als een antistollingstherapie wordt gestart, moet een geschikte, alternatieve contraceptie worden gestart wegens de teratogeniciteit van de anticoagulantia (coumarines).

- Circulatiestoornissen

Risico op veneuze trombo-embolie (VTE)

Het gebruik van ieder gecombineerd hormonaal anticonceptivum (CHC) verhoogt het risico van veneuze trombo-embolie (VTE), in vergelijking met geen gebruik. **Producten die levonorgestrel, norgestimaat of norethisteron bevatten, zijn geassocieerd met het laagste risico op VTE. Andere producten, zoals Yaz, kunnen tot twee keer dit risiconiveau hebben. De beslissing om een ander product te gebruiken dan een product met het laagste risico van VTE mag uitsluitend worden genomen nadat dit met de vrouw besproken is, om te verzekeren dat zij begrijpt dat zij risico heeft op VTE met Yaz, hoe haar huidige risicofactoren dit risico beïnvloeden en dat haar risico op VTE het hoogst is in het allereerste jaar dat zij het product gebruikt. Er zijn ook enige aanwijzingen dat het risico**

verhoogd is wanneer opnieuw gestart wordt met een gecombineerd hormonaal anticonceptivum nadat het gebruik gedurende 4 weken of langer werd onderbroken.

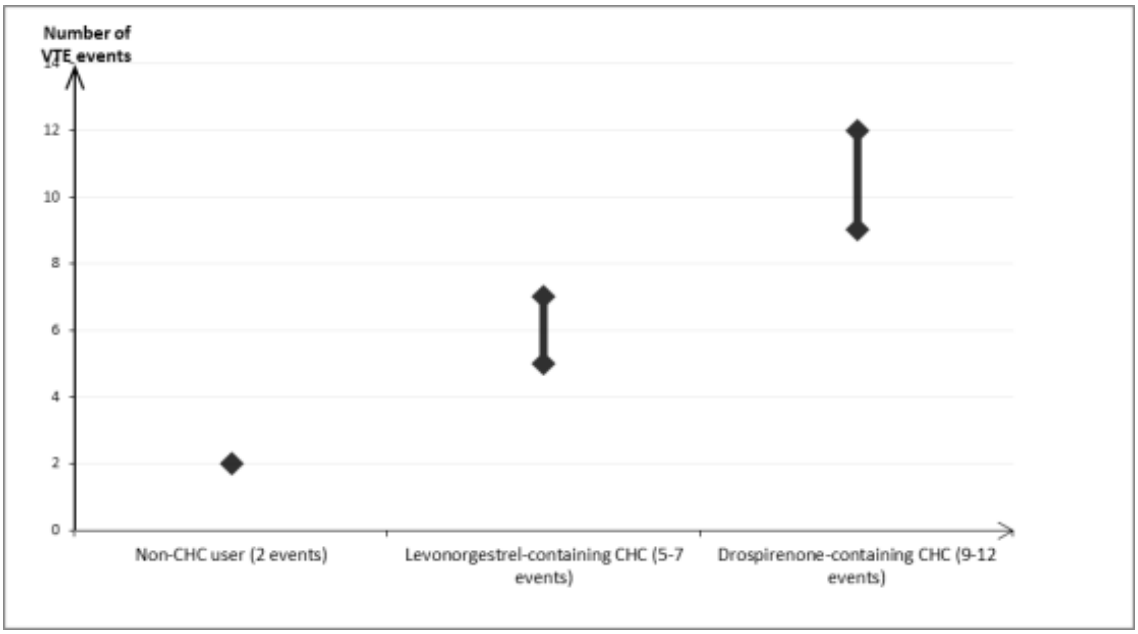
Bij vrouwen die geen gecombineerd hormonaal anticonceptivum gebruiken en niet zwanger zijn, zullen ongeveer 2 van de 10.000 vrouwen over een periode van één jaar VTE ontwikkelen. Bij iedere individuele vrouw kan het risico echter veel hoger zijn, afhankelijk van haar onderliggende risicofactoren (zie hieronder).

Naar schatting[1] zullen ongeveer 9 tot 12 van de 10.000 vrouwen die een drospirenonbevattende gecombineerd hormonaal anticonceptivum gebruiken over een periode van één jaar een VTE ontwikkelen, vergeleken met ongeveer 6[2] vrouwen die een levonorgestrelbevattende gecombineerd hormonaal anticonceptivum gebruiken.

In beide gevallen is het aantal VTE's per jaar kleiner dan het verwachte aantal bij vrouwen tijdens de zwangerschap of in de periode na de bevalling.

VTE kan in 1-2% van de gevallen een dodelijk afloop hebben.

Aantal VTE-gevallen per 10.000 vrouwen in één jaar



In extreem voorkomende gevallen is het optreden van trombose in andere bloedvaten gemeld bij gebruiksters van een gecombineerd hormonaal anticonceptivum, bijv. in hepatische, mesenteriale, renale of retinale venen en arteriën.

Risicofactoren voor VTE

Het risico op veneuze trombo-embolische complicaties bij gebruiksters van een gecombineerd hormonaal anticonceptivum kan substantieel verhoogd zijn bij een vrouw met additionele risicofactoren, vooral als er sprake is van meerdere risicofactoren (zie de tabel).

Yaz is gecontra-indiceerd als een vrouw meerdere risicofactoren heeft waardoor zij een verhoogd risico op veneuze trombose heeft (zie rubriek 4.3). Als een vrouw meer dan één risicofactor heeft, is het mogelijk dat de stijging van het risico groter is dan de som van de afzonderlijke factoren – in dit geval dient rekening te worden gehouden met haar totale risico op VTE. Indien de balans van voordelen en risico's als negatief wordt beschouwd, mag een gecombineerd hormonaal anticonceptivum niet worden voorgeschreven (zie rubriek 4.3).

Tabel: Risicofactoren voor VTE

Risicofactor	Toelichting
Obesitas (BMI hoger dan 30 kg/m²)	Risico stijgt substantieel bij stijging van de BMI. Het is vooral belangrijk om te overwegen of er ook andere risicofactoren aanwezig zijn.
Langdurige immobilisatie, zware operatie, elke operatie aan benen of heup, neurochirurgie of groot trauma Opmerking: tijdelijke immobilisatie waaronder > 4 uur reizen per vliegtuig kan ook een risicofactor voor VTE zijn, vooral bij vrouwen met andere risicofactoren	In deze situaties is het aan te bevelen om het gebruik van de pleister/pil/ring te staken (in geval van een electieve chirurgische ingreep minimaal vier weken vóór de ingreep) en het gebruik niet eerder dan twee weken na volledige remobilisatie te hervatten. Er dient een andere anticonceptiemethode te worden gebruikt om onbedoelde zwangerschap te voorkomen. Antitrombosebehandeling dient te worden overwogen als het gebruik van Yaz niet vooraf is gestaakt.
Bij een positieve familiegeschiedenis (ooit opgetreden veneuze trombo-embolie, vooral op relatief jonge leeftijd, bijvoorbeeld vóór het 50e jaar, bij broers, zussen of ouders).	Als een erfelijke aanleg wordt vermoed, dient de vrouw te worden doorverwezen naar een specialist voor advies voordat zij een besluit neemt over het gebruik van een gecombineerd hormonaal anticonceptivum
Andere medische aandoeningen die geassocieerd zijn met VTE	Kanker, systemische lupus erythematosus, hemolytisch-uremisch syndroom, chronische inflammatoire darmziekte (ziekte van Crohn of colitis ulcerosa) en sikkelcelziekte
Toenemende leeftijd	Vooral boven de 35 jaar

Er is geen consensus over de mogelijke rol van spataderen en oppervlakkige tromboflebitis bij het ontstaan of de progressie van veneuze trombose.

Er dient rekening te worden gehouden met het verhoogde risico op trombo-embolie tijdens de zwangerschap en vooral tijdens de 6 weken durende periode van het puerperium (voor informatie over “Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding” zie rubriek 4.6).

Symptomen van VTE (diepe veneuze trombose en longembolie)

Vrouwen dienen het advies te krijgen om, als er symptomen optreden, met spoed medische hulp in te roepen en de beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg te informeren dat zij een gecombineerd hormonaal anticonceptivum gebruikt.

De volgende symptomen kunnen wijzen op diepe veneuze trombose (DVT):
- unilaterale zwelling van een been en/of voet of langs een ader in het been;
- pijn of gevoeligheid van een been die mogelijk alleen wordt gevoeld bij het staan of lopen,
- verhoogde temperatuur in het aangetaste been, rode of verkleurde huid op het been.

De volgende symptomen kunnen wijzen op longembolie (PE):
- plotseling ontstaan van onverklaarde kortademigheid of snelle ademhaling;
- plotseling hoesten, mogelijk geassocieerd met hemoptoë (bloedspuwing);
- scherpe pijn op de borst;
- ernstig licht gevoel in het hoofd of duizeligheid;
- snelle of onregelmatige hartslag.

Sommige van deze symptomen (bijv. "kortademigheid", "hoesten") zijn niet-specifiek en kunnen ten onrechte worden geïnterpreteerd als gewonere of minder ernstige voorvallen (bijv. luchtweginfecties).

Andere verschijnselen die kunnen wijzen op vasculaire occlusie zijn: plotselinge pijn, zwelling en lichte blauwverkleuring van een ledemaat.

Als de occlusie in het oog is gelokaliseerd, kunnen de symptomen variëren van pijnloos wazig zien tot progressie tot verlies van het gezichtsvermogen. Soms kan verlies van het gezichtsvermogen bijna onmiddellijk optreden.

Risico op arteriële trombo-embolie (ATE)

In epidemiologisch onderzoek is het gebruik van gecombineerde hormonale anticonceptiva geassocieerd met een verhoogd risico op arteriële trombo-embolie (myocardinfarct) of cerebrovasculair accident (bijv. TIA [transiënte ischemische aanval], beroerte). Arteriële trombo-embolische voorvallen kunnen een dodelijke afloop hebben.

Risicofactoren voor ATE

Het risico op arteriële trombo-embolische complicaties of van een CVA bij gebruiksters van een gecombineerd hormonaal anticonceptivum is verhoogd bij vrouwen met risicofactoren (zie de tabel). Yaz is gecontra-indiceerd als een vrouw één ernstige of meerdere risicofactoren voor ATE heeft waardoor zij een hoog risico op arteriële trombose heeft (zie rubriek 4.3). Als een vrouw meer dan één risicofactor heeft, is het mogelijk dat de stijging van het risico groter is dan de som van de afzonderlijke factoren – in dit geval dient rekening te worden gehouden met haar totale risico. Indien de balans van voordelen en risico’s als negatief wordt beschouwd, mag een gecombineerd hormonaal anticonceptivum niet worden voorgeschreven (zie rubriek 4.3).

Tabel: Risicofactoren voor ATE

Risicofactor	Toelichting
Toenemende leeftijd	Vooral boven de 35 jaar
Roken	Vrouwen dienen het advies te krijgen om niet te roken als zij een gecombineerd hormonaal anticonceptivum willen gebruiken. Vrouwen die ouder zijn dan 35 jaar en doorgaan met roken dienen het dringende advies te krijgen om een andere anticonceptiemethode toe te passen.
Hypertensie	
Obesitas (BMI hoger dan 30 kg/m^2)	Het risico stijgt substantieel bij stijging van de BMI. Vooral belangrijk bij vrouwen met additionele risicofactoren
Positieve familiegeschiedenis (ooit opgetreden arteriële trombo-embolie, vooral op relatief jonge leeftijd, bijvoorbeeld vóór het 50^e jaar, bij broers, zussen of ouders).	Als een erfelijke aanleg wordt vermoed, dient de vrouw te worden doorverwezen naar een specialist voor advies voordat zij een besluit neemt over het gebruik van een gecombineerd hormonaal anticonceptivum
Migraine	Een verhoging van de frequentie of ernst van migraine tijdens het gebruik van een gecombineerd hormonaal anticonceptivum (die prodromaal kan zijn voor een CVA) kan een reden zijn om direct te stoppen
Andere medische aandoeningen die geassocieerd zijn met aandoeningen van de bloedvaten	Diabetes mellitus, hyperhomocysteïnemie, hartklepziekte en atriumfibrilleren, dislipoproteïnemie en systemische lupus erythematosus.

Symptomen van ATE

Vrouwen dienen het advies te krijgen om, als er symptomen optreden, met spoed medische hulp in te roepen en de beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg te informeren dat zij een gecombineerd hormonaal anticonceptivum gebruiken.

De volgende symptomen kunnen wijzen op een cerebrovasculair accident (CVA):
- plotseling verdoofd gevoel of zwakte van gezicht, arm of been, vooral aan één zijde van het lichaam;
- plotselinge moeite met lopen, duizeligheid, verlies van evenwicht of coördinatie;
- plotselinge verwardheid, moeite met praten of begrijpen;
- plotselinge moeite met zien in één of beide ogen;
- plotselinge, ernstige of langdurige hoofdpijn zonder bekende oorzaak
- verminderd bewustzijn, of flauwvallen met of zonder epileptische aanval.

Symptomen van voorbijgaande aard suggereren dat het voorval een transiënte ischemische aanval (TIA) is.

De volgende symptomen kunnen wijzen op een myocardinfarct (MI):
- pijn, ongemak, druk, of een zwaar, beklemd of vol gevoel in de borst, arm of onder het borstbeen;
- ongemak dat uitstraalt naar de rug, kaak, keel, arm, maag;
- vol gevoel, indigestie of naar adem snakken;
- transpireren, misselijkheid, braken of duizeligheid;
- extreme zwakte, angst of kortademigheid;
- snelle of onregelmatige hartslag.

- Tumoren

In enkele epidemiologische onderzoeken is een verhoogd risico van cervixcarcinoom bij vrouwen die lange tijd een combinatie-OAC gebruiken (> 5 jaar) gemeld, maar er blijft onduidelijkheid bestaan over de mate waarin dit gegeven is toe te schrijven aan verstorende factoren van seksueel gedrag en andere factoren zoals humaan papillomavirus (HPV).

Een meta-analyse van 54 epidemiologische onderzoeken heeft laten zien dat bij vrouwen die nu een combinatie-OAC gebruiken, een licht verhoogd relatief risico bestaat dat borstkanker wordt gediagnosticeerd (RR = 1,24). Dit verhoogde risico verdwijnt geleidelijk in de loop van de 10 jaar na het stoppen met het combinatie-OAC. Omdat borstkanker zelden voorkomt bij vrouwen beneden de 40 jaar, is het extra aantal borstkankerdiagnoses bij vrouwen die een combinatie-OAC gebruiken of in een recent verleden gebruikt hebben klein ten opzichte van het levenslange risico voor borstkanker. Deze onderzoeken geven geen aanwijzing voor een oorzakelijk verband. Het waargenomen verhoogde risicopatroon zou het gevolg kunnen zijn van een vroegere diagnose van borstkanker bij gebruiksters van een combinatie-OAC, van de biologische effecten van combinatie-OAC's, of van een combinatie van beide. Er is een tendens dat borstkanker, gediagnosticeerd in vrouwen die ooit een combinatie-OAC hebben gebruikt, zich klinisch in een minder vergevorderd stadium bevindt dan kanker gediagnosticeerd bij vrouwen die nooit een combinatie-OAC hebben gebruikt.

In zeldzame gevallen zijn bij gebruiksters van combinatie-OAC's goedaardige levertumoren gerapporteerd, en in nog zeldzamere gevallen kwaadaardige levertumoren. Incidenteel hebben deze tumoren tot levensbedreigende intra-abdominale bloedingen geleid. Een levertumor moet in de differentiaaldiagnose worden meegenomen als bij vrouwen die combinatie-OAC's gebruiken sprake is van hevige pijn boven in de buik, leververgroting of verschijnselen die wijzen op een intra-abdominale bloeding.

Bij gebruik van de hoger gedoseerde combinatie-OAC's (50 µg ethinylestradiol) is het risico van endometrium- en ovariumcarcinoom verminderd. Of dit ook geldt voor de lager gedoseerde combinatie-OAC's moet nog worden bevestigd.

- Andere aandoeningen

Het progestageen in Yaz is een aldosteronantagonist met kaliumsparende eigenschappen. Over het algemeen is geen stijging van de kaliumspiegel te verwachten. In een klinische studie steeg echter bij sommige patiënten met lichte tot matige nierinsufficiëntie de serumkaliumspiegel licht, maar niet significant, tijdens drospirenon-inname en gelijktijdig gebruik van kaliumsparende medicatie. Daarom wordt aanbevolen de kaliumspiegels te controleren tijdens de eerste behandelingscyclus bij patiënten met nierinsufficiëntie bij wie het serumkalium vóór de behandeling reeds in het bovenste bereik van de normaalwaarden valt, met name wanneer zij tevens kaliumsparende medicatie gebruiken. Zie ook rubriek 4.5.

Bij vrouwen met hypertriglyceridemie, of een positieve familieanamnese hiervan, kan een verhoogd risico van pancreatitis bestaan als zij een combinatie-OAC gebruiken.

Hoewel bij veel vrouwen die combinatie-OAC's gebruiken geringe verhogingen van de bloeddruk zijn gerapporteerd, zijn klinisch relevante bloeddrukstijgingen zeldzaam. Alleen in deze zeldzame gevallen is onmiddellijke onderbreking van combinatie-OAC-gebruik gerechtvaardigd. Indien bij reeds bestaande hypertensie tijdens combinatie-OAC-gebruik constant verhoogde bloeddrukwaarden of een significante bloeddrukstijging niet voldoende op antihypertensieve therapie reageert, moet het combinatie-OAC-gebruik worden gestaakt. Indien gewenst, kan het gebruik worden hervat als er met de antihypertensieve therapie normaalwaarden worden bereikt.

De volgende aandoeningen kunnen optreden of verslechteren tijdens de zwangerschap en het gebruik van combinatie-OAC, maar er is geen eenduidig bewijs dat er verband bestaat met het gebruik van combinatie-OAC's: geelzucht en/of pruritus in verband gebracht met cholestase; galstenen; porfyrie; systemische lupus erythematodes (SLE); hemolytisch-uremisch syndroom (HUS); chorea van Sydenham; herpes gestationis; aan otosclerose gerelateerd gehoorverlies.

Exogene oestrogenen kunnen de symptomen van erfelijk en verworven angio-oedeem uitlokken of verergeren.

Acute of chronische leverfunctiestoornissen kunnen een onderbreking van het combinatie-OAC-gebruik noodzakelijk maken totdat de leverfunctiewaarden genormaliseerd zijn. Als cholestatische geelzucht en/of aan cholestase gerelateerde pruritus optreedt nadat dit eerder is opgetreden tijdens een zwangerschap of tijdens vroeger gebruik van geslachtshormonen, moet het gebruik van een combinatie-OAC worden gestaakt.

Hoewel combinatie-OAC's een effect kunnen hebben op de perifere insulineresistentie en glucosetolerantie, is er geen bewijs dat dit een verandering van het therapeutische regime noodzakelijk maakt bij diabetespatiënten die een laaggedoseerd combinatie-OAC gebruiken (minder dan 0,05 mg ethinylestradiol). Echter, vrouwen met diabetes moeten met name in het begin van het combinatie-OAC-gebruik nauwlettend worden gecontroleerd.

Tijdens gebruik van combinatie-OAC's is melding gemaakt van een verslechtering van epilepsie, de ziekte van Crohn en van colitis ulcerosa.

Depressieve stemming en depressie zijn bekende bijwerkingen van het gebruik van hormonale anticonceptiva (zie rubriek 4.8). Depressie kan ernstig zijn en is een bekende risicofactor voor suïcidaal gedrag en zelfmoord. Vrouwen moet worden aanbevolen om contact met hun arts op te nemen in geval van stemmingswisselingen en symptomen van depressie, ook kort na aanvang van de behandeling.

Chloasma kan een enkele maal optreden, met name bij vrouwen met chloasma gravidarum in de anamnese. Vrouwen met een neiging tot chloasma dienen blootstelling aan zonlicht of UV-straling te vermijden zolang ze een combinatie-OAC gebruiken.

Elke lichtroze filmomhulde tablet van dit geneesmiddel bevat 46 mg lactose per tablet, elke witte filmomhulde tablet bevat 22 mg. Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als galactose-intolerantie, algehele lactasedeficiëntie of glucose-galactose malabsorptie, dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

Medisch onderzoek/consultatie

Voordat met Yaz wordt begonnen en ook wanneer het gebruik na een onderbreking wordt hervat, moet een volledige anamnese (inclusief familiegeschiedenis) worden afgenomen en moet zwangerschap worden uitgesloten. De bloeddruk moet worden gemeten en er moet een lichamelijk onderzoek worden uitgevoerd, op geleide van contra-indicaties (zie rubriek 4.3) en waarschuwingen (zie rubriek 4.4). Het is belangrijk om de vrouw attent te maken op de informatie over veneuze en arteriële trombose, met inbegrip van het risico van Yaz, ten opzichte van andere gecombineerde hormonale anticonceptiva, de symptomen van VTE en ATE, de bekende risicofactoren en wat zij moet doen in geval van een vermoede trombose.

De vrouw moet ook worden geïnstrueerd om de bijsluiter goed te lezen en zich te houden aan het gegeven advies. De frequentie en aard van de onderzoeken dienen gebaseerd te zijn op gangbare praktijkrichtlijnen en op individuele basis te worden aangepast.

Vrouwen dienen erop te worden gewezen dat hormonale anticonceptiva niet beschermen tegen hiv-infecties (aids) en andere seksueel overdraagbare aandoeningen.

Verminderde betrouwbaarheid

De betrouwbaarheid van combinatie-OAC's kan verminderd zijn bij het vergeten van werkzame tabletten (zie rubriek 4.2), bij gastro-intestinale stoornissen gedurende het gebruik van werkzame tabletten (zie rubriek 4.2) of het gelijktijdig gebruik van andere geneesmiddelen (zie rubriek 4.5).

Verminderde cycluscontrole

Bij alle combinatie-OAC's kan onregelmatig bloedverlies (spotting of doorbraakbloeding) optreden, vooral tijdens de eerste maanden van het gebruik. Daarom is een beoordeling van onregelmatig bloedverlies pas zinvol na een aanpassingsperiode van ongeveer drie cycli.

Als het onregelmatige bloedverlies langer aanhoudt of pas optreedt nadat eerdere cycli regelmatig waren, moet rekening gehouden worden met een niet-hormonale oorzaak en zijn afdoende diagnostische maatregelen geïndiceerd om een maligniteit of een zwangerschap uit te sluiten. Dit kan ook curettage betekenen.

Bij sommige vrouwen kan het voorkomen dat er geen onttrekkingsbloeding optreedt tijdens de placebofase. Als het combinatie-OAC volgens de aanwijzingen in rubriek 4.2 is ingenomen, is het onwaarschijnlijk dat de vrouw zwanger is. Als het combinatie-OAC echter niet volgens deze aanwijzingen is ingenomen in de periode voorafgaand aan de eerste uitgebleven onttrekkingsbloeding of als er twee keer geen onttrekkingsbloeding optreedt, moet zwangerschap worden uitgesloten voordat het gebruik van het combinatie-OAC wordt voortgezet.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Opmerking: de bijsluiter van concomiterende geneesmiddelen moet worden geraadpleegd om mogelijke interacties te identificeren.

- Effecten van andere geneesmiddelen op Yaz

Er kunnen interacties optreden met geneesmiddelen die microsomale enzymen induceren. Dat kan leiden tot een hogere klaring van geslachtshormonen en tot doorbraakbloedingen en/of falen van de contraceptie.
Beleid
Enzyminductie kan al na enkele dagen behandeling worden waargenomen. Doorgaans is de enzyminductie maximaal na enkele weken. Na stopzetting van de behandeling kan de enzyminductie nog ongeveer 4 weken aanhouden.
Kortetermijnbehandeling
Vrouwen die een behandeling met enzyminducerende geneesmiddelen krijgen, moeten naast het COC tijdelijk een barrièremethode of een andere methode van contraceptie gebruiken. De barrièremethode moet gedurende de hele duur van behandeling met het concomiterende geneesmiddel en gedurende 28 dagen na stopzetting ervan worden gebruikt. Als het geneesmiddel langer wordt ingenomen dan het einde van de actieve tabletten in de verpakking van het COC, moeten de placebo tabletten worden weggegooid en moet de volgende verpakking van het COC meteen worden gestart.
Langetermijnbehandeling
Bij vrouwen die een langetermijnbehandeling krijgen met leverenzyminducerende werkzame stoffen, wordt een andere betrouwbare, niet-hormonale methode van contraceptie aanbevolen.

In de literatuur werden de volgende interacties gerapporteerd:
Stoffen die de klaring van COC's verhogen (geringere werkzaamheid van COC's door enzyminductie), bijv.:

Barbituraten, bosentan, carbamazepine, fenytoïne, primidon, rifampicine en de anti-hiv-middelen ritonavir, nevirapine en efavirenz en mogelijk ook felbamaat, griseofulvine, oxcarbazepine, topiramaat en producten die de kruidenremedie sint-janskruid (Hypericum perforatum) bevatten.
Stoffen met variabele effecten op de klaring van COC's:
Bij gelijktijdige toediening met COC's kunnen veel combinaties van hiv-proteaseremmers en non-nucleoside-reversetranscriptaseremmers, waaronder combinaties met HCV-remmers de plasmaconcentraties van oestrogenen of progestagenen verhogen of verlagen. Het netto-effect van die veranderingen kan in sommige gevallen klinisch relevant zijn.
Daarom moet de bijsluiter van concomiterende geneesmiddelen tegen hiv/HCV worden geraadpleegd voor mogelijke interacties en eventuele verwante raadgevingen. In geval van twijfel moeten vrouwen die worden behandeld met een proteaseremmer of een non-nucleoside-reversetranscriptaseremmer, een aanvullende contraceptieve barrièremethode gebruiken.

Stoffen die de klaring van COC's verlagen (enzymremmers):
De klinische relevantie van mogelijke interacties met enzymremmers is nog onbekend.
Gelijktijdige toediening van krachtige CYP3A4-remmers kan de plasmaconcentratie van het oestrogeen of het progestageen, of beide, verhogen.
In een studie met herhaalde doses van de combinatie drospirenon (3 mg per dag)/ethinylestradiol (0,02 mg per dag), verhoogde de gelijktijdige toediening gedurende 10 dagen van de krachtige CYP3A4-remmer ketoconazol de AUC(0-24uur) van drospirenon met een factor 2,7 en van ethinylestradiol met een factor 1,4.
Etoricoxib in een dosering van 60 tot 120 mg/dag verhoogde de plasmaconcentratie van ethinylestradiol respectievelijk met een factor 1,4 tot 1,6 wanneer het gelijktijdig werd ingenomen met een gecombineerd hormonaal anticonceptivum dat 0,035 mg ethinylestradiol bevatte.

- Effecten van Yaz op andere geneesmiddelen

COC's kunnen het metabolisme van bepaalde andere werkzame stoffen beïnvloeden. Daardoor kunnen plasma- en weefselconcentraties zowel stijgen (bijv. cyclosporine) of dalen (bijv. lamotrigine).

Op basis van *in vivo* interactiestudies bij vrouwelijke vrijwilligers die omeprazol, simvastatine of midazolam gebruikten als indicatorsubstraat, is een klinisch relevante interactie van drospirenon in doses van 3 mg met het door cytochroom P450 gemedieerde metabolisme van andere geneesmiddelen onwaarschijnlijk.

Klinische gegevens wijzen erop dat ethinylestradiol de klaring van CYP1A2-substraten remt, wat tot een zwakke (bijv. theofylline) of matige (bijv. tizanidine) stijging van de plasmaconcentratie van deze substraten leidt.

- Farmacodynamische interacties

Tijdens klinische studies waarin patiënten behandeld werden voor infecties door hepatitis-C-virus (HCV) met geneesmiddelen die ombitasvir/paritaprevir/ritonavir en dasabuvir bevatten, met of zonder ribavirine, kwamen verhogingen van transaminase (ALT) van meer dan 5 keer de bovengrens van de normaalwaarde (ULN) significant vaker voor bij vrouwen die ethinylestradiol-bevattende geneesmiddelen gebruikten, zoals gecombineerde hormonale anticonceptiva (CHC's). Bovendien werden ook bij patiënten die behandeld werden met glecaprevir/pibrentasvir of sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir verhoogde ALT-waarden waargenomen bij vrouwen die ethinylestradiol-bevattende geneesmiddelen gebruikten, zoals CHC's (zie rubriek 4.3).

Daarom moeten gebruiksters van Yaz overschakelen op een andere anticonceptiemethode (bv. anticonceptie met alleen progestageen of een niet-hormonale methode) voordat ze een behandeling met deze combinatie van geneesmiddelen starten. Yaz kan 2 weken na het voltooien van de behandeling met deze combinatie van geneesmiddelen worden hervat.

Bij patiënten zonder nierinsufficiëntie werd bij gelijktijdig gebruik van drospirenon en ACE-remmers of NSAID's geen significant effect op het serumkalium gezien. Desalniettemin is gelijktijdig gebruik van Yaz met aldosteron-antagonisten of kaliumsparende diuretica niet onderzocht. In dit geval dient het serumkalium tijdens de eerste behandelingscyclus gecontroleerd te worden. Zie ook rubriek 4.4.

- Andere vormen van interacties

Laboratoriumtesten

Het gebruik van anticonceptieve steroïden kan van invloed zijn op de uitslag van bepaalde laboratoriumtesten, o.a. biochemische lever-, schildklier-, bijnier- en nierfunctieparameters, spiegels van serumeiwitten zoals corticosteroïdbindend globuline, lipiden-/lipoproteïnefracties en parameters van koolhydraatmetabolisme, bloedstolling en fibrinolyse. In het algemeen blijven de veranderingen binnen het normaalbereik. Drospirenon veroorzaakt een toename van de activiteit van plasmarenine en plasma-aldosteron, als gevolg van zijn lichte antimineralocorticoïde activiteit.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Yaz mag niet worden gebruikt tijdens de zwangerschap.

Indien de vrouw zwanger raakt tijdens het gebruik van Yaz, moet verdere inname onmiddellijk gestaakt worden. Uitgebreide epidemiologische onderzoeken hebben geen toegenomen risico op aangeboren afwijkingen bij kinderen van wie de moeder een combinatie-OAC gebruikte in de periode voorafgaande aan de zwangerschap, noch een teratogeen effect aan het licht gebracht wanneer een combinatie-OAC werd gebruikt zonder dat de gebruikster wist dat zij zwanger was.

Dierproeven hebben ongewenste effecten tijdens zwangerschap en borstvoeding aangetoond (zie rubriek 5.3). Gebaseerd op deze gegevens bij dieren kan een ongewenst effect, te wijten aan de hormonale werking van de werkzame bestanddelen, niet worden uitgesloten. Echter, de algemene ervaring met combinatie-OAC's tijdens de zwangerschap leverde geen bewijs van een werkelijk ongewenst effect bij mensen.

De beschikbare gegevens met betrekking tot het gebruik van Yaz tijdens de zwangerschap zijn te beperkt om er een conclusie op te baseren over de nadelige effecten van Yaz op de zwangerschap, de gezondheid van de foetus of het pasgeboren kind. Tot dusver zijn er geen relevante epidemiologische gegevens beschikbaar.

Er moet rekening gehouden worden met het verhoogde risico op VTE in de periode na de bevalling wanneer het gebruik van Yaz hervat wordt (zie rubrieken 4.2 en 4.4).

Borstvoeding

De lactatie kan worden beïnvloed door combinatie-OAC's, omdat zij de hoeveelheid moedermelk kunnen verminderen en de samenstelling ervan kunnen veranderen. Daarom dient het gebruik van een combinatie-OAC over het algemeen niet te worden aangeraden voordat de moeder volledig met borstvoeding is gestopt.
Bij het gebruik van een combinatie-OAC kunnen kleine hoeveelheden van de anticonceptieve steroïden en/of hun metabolieten worden uitgescheiden met de melk. Deze hoeveelheden kunnen een effect hebben op het kind.

Vruchtbaarheid

Yaz is geïndiceerd voor het voorkomen van zwangerschap. Voor informatie over het terugkeren van fertiliteit, zie rubriek 5.1.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Er is geen onderzoek verricht met betrekking tot de effecten op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Er zijn geen effecten op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen waargenomen bij gebruiksters van combinatie-OAC's.

4.8 Bijwerkingen

Voor ernstige ongewenste effecten bij gebruiksters van een combinatie-OAC zie ook rubriek 4.4.

De volgende ongewenste geneesmiddelenreacties werden tijdens het gebruik van Yaz gerapporteerd:

Onderstaande tabel vermeldt bijwerkingen volgens de MedDRA systeem-/orgaanklassen (MedDRA SOCs). De frequenties zijn gebaseerd op gegevens uit klinisch onderzoek. De meest geschikte MedDRA-term is gebruikt voor het beschrijven van een bepaalde bijwerking, samen met synoniemen en verwante aandoeningen.

Bijwerkingen die in verband zijn gebracht met het gebruik van Yaz als oraal anticonceptivum of in de behandeling van matige acne vulgaris volgens de MedDRA systeem/orgaanklassen en MedDRA-termen.

Systeem-/orgaanklassen (MedDRA versie 9.1)	Vaak (≥1/100 en <1/10)	Soms (≥1/1000 en <1/100)	Zelden (≥1/10000 en <1/1000)	Niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)
Infecties en parasitaire aandoeningen			candidiasis	
Bloed- en lymfe-stelselaandoeningen			anemie trombocytemie	
Immuunsysteem-aandoeningen			allergische reactie	Overgevoeligheid Verergering van symptomen van erfelijk en verworven angio-oedeem
Endocriene aandoeningen			endocriene aandoening	
Voedings- en stofwisselingsstoornissen			toegenomen eetlust gebrek aan eetlust hyperkaliëmie hyponatriëmie	
Psychische stoornissen	emotionele labiliteit	depressie nervositeit slaperigheid	anorgasmie insomnia	
Zenuwstelsel-aandoeningen	hoofdpijn	duizeligheid paresthesia	draaiduizeligheid beven	
Oogaandoeningen			conjunctivitis droge ogen oogaandoening	
Hartaandoeningen			tachycardie	
Bloedvataandoeningen		migraine spataderen hypertensie	phlebitis bloedvataandoening neusbloeding flauwvallen veneuze trombo-embolie (VTE) arteriële trombo-embolie (ATE)	
Maagdarmstelsel-aandoeningen	misselijkheid	buikpijn braken dyspepsie flatulentie gastritis diarree	vergrote (onder)buik maagdarmstelsel-aandoening volle maag en darmen hiatus hernia orale candidiasis constipatie droge mond	
Lever- en galaandoeningen			pijn aan de galwegen of galblaas cholecystitis	
Huid- en onderhuid-aandoeningen		acne pruritus huiduitslag	chloasma eczeem alopecia acneïforme dermatitis droge huid erythema nodosum hypertrichose huidaandoening striae contactdermatitis fotosensitieve dermatitis knobbeltjes in de huid	erythema multiforme
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen		rugpijn pijn in de ledematen spierkrampen		

Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen	pijn in de borst metrorragie* amenorroe	vaginale candidiasis bekkenpijn groter worden van de borsten fibrocysten in de borst uterien/vaginaal bloedverlies* vaginale afscheiding opvliegers vaginitis menstruatiestoornis dysmenorroe hypomenorroe menorragie vaginale droogheid verdachte pap-smear verminderd libido	dyspareunie vulvovaginitis postcoïtaal bloedverlies onttrekkingsbloeding cyste in de borst hyperplasie in de borsten neoplasmata in de borsten cervicale poliep endometrium atrofie ovariumcysten groter worden van de baarmoeder	
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen		asthenie meer transpireren oedeem (gegeneraliseerd oedeem, perifeer oedeem, oedeem in het gezicht)	malaise	
Onderzoeken		toename lichaams-gewicht	afname lichaams-gewicht	

*onregelmatig bloedverlies neemt gewoonlijk af met het voortzetten van de behandeling

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Er is een verhoogd risico waargenomen op arteriële en veneuze trombotische en trombo-embolische voorvallen, waaronder myocardinfarct, beroerte, transiënte ischemische aanvallen, veneuze trombose en longembolie bij vrouwen die gecombineerde hormonale anticonceptiva gebruikten. Hier wordt in rubriek 4.4 dieper op ingegaan.

De volgende ernstige bijwerkingen, welke besproken zijn in rubriek 4.4 “Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik”, zijn gerapporteerd bij gebruiksters van combinatie-OAC’s:

- veneuze trombo-embolieën
- arteriële trombo-embolieën
- hypertensie
- levertumoren
- aandoeningen die kunnen optreden of verslechteren, waarvan geen eenduidig verband is aangetoond met het gebruik van combinatie-OAC's: ziekte van Crohn, colitis ulcerosa, epilepsie, uterusmyomen, porfyrie, systemische lupus erythematodes, herpes gestationis, chorea van Sydenham, hemolytisch-uremisch syndroom, cholestatische geelzucht.
- chloasma
- acute of chronische leverfunctiestoornissen kunnen het noodzakelijk maken het gebruik van combinatie-OAC's te staken totdat de leverfunctieparameters weer zijn genormaliseerd.

De frequentie van de diagnose borstkanker is heel licht toegenomen bij gebruiksters van combinatie-OAC’s. Omdat borstkanker zelden voorkomt bij vrouwen onder de 40, is het aantal extra gevallen klein vergeleken met het levenslange risico van borstkanker. Een oorzakelijk verband met combinatie-OAC’s is onbekend. Voor meer informatie, zie de rubrieken 4.3 en 4.4.

Interacties
Doorbraakbloeding en/of mislukken van de anticonceptie kunnen te wijten zijn aan interacties tussen andere geneesmiddelen (enzyminductoren) en orale anticonceptiva (zie rubriek 4.5).

Melding van vermoedelijke bijwerkingen
Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico’s van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via:

Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten
www.fagg.be
Afdeling Vigilantie
Website: www.eenbijwerkingmelden.be
e-mail: adr@fagg-afmps.be

4.9 Overdosering

Er is nog geen ervaring met een overdosis van Yaz. Op basis van algemene ervaring met gecombineerde orale anticonceptiva zijn de symptomen die in dit geval eventueel kunnen optreden misselijkheid, braken en dervingsbloeding. Een dervingsbloeding kan zelfs optreden bij meisjes voor de menarche als ze het geneesmiddel per vergissing innemen. Er bestaat geen antidotum en verdere behandeling is alleen symptomatisch.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie (ATC-code):
Progestagenen en oestrogenen, combinatiepreparaten; ATC-code G03AA12

Pearl Index voor het falen van de methode: 0,41 (bovenste, tweezijdige 95%-betrouwbaarheidsgrens: 0,85)
Totale Pearl Index (falen van de methode + falen gebruikster): 0,80 (bovenste, tweezijdige 95%-betrouwbaarheidsgrens: 1,30)

De contraceptieve werking van Yaz is gebaseerd op de interactie van een aantal factoren, waarbij remming van de ovulatie en veranderingen in het endometrium als de meest belangrijke worden beschouwd.

In een ovulatie-inhibitiestudie van 3 cycli waarbij drospirenon 3 mg / ethinylestradiol 0,020 mg in een 24-daags regime vergeleken werd met een 21-daags regime, was het 24-daags regime geassocieerd met een grotere onderdrukking van de follikelontwikkeling. Na het opzettelijk introduceren van doseringsfouten tijdens de derde cyclus van de behandeling, liet een groter deel van de vrouwen in het 21-daags regime ovariële activiteit, inclusief ontsnappingsovulaties, zien in vergelijking met de vrouwen in het 24-daags regime. Bij 91,8% van de vrouwen die het 24-daags regime gebruikten, kwam in de post-behandeling cyclus de ovariële activiteit terug op het niveau van voor de behandeling.

Yaz is een combinatie-OAC met ethinylestradiol en het progestageen drospirenon. Bij een therapeutische dosering bezit drospirenon ook anti-androgene en lichte antimineralocorticoïde eigenschappen. Drospirenon bezit geen oestrogene, glucocorticoïde en antiglucocorticoïde eigenschappen. Dit geeft drospirenon een farmacologisch profiel dat sterk overeenkomt met het natuurlijke hormoon progesteron.

Vanuit klinische onderzoeken zijn er aanwijzingen dat de lichte antimineralocorticoïde eigenschappen van Yaz resulteren in een licht antimineralocorticoïd effect.

Er zijn twee dubbelblinde, gerandomiseerde, placebo-gecontroleerde onderzoeken in meerdere centra uitgevoerd om de werkzaamheid en veiligheid van Yaz bij vrouwen met matige acne vulgaris te evalueren.

In vergelijking met placebo toonde Yaz na zes maanden behandeling een statistisch significant grotere reductie van 15,6% (49,3% versus 33,7%) in ontstekingslesies, 18,5% (40,6% versus 22,1%) in niet-ontstekingslesies en 16,5% (44,6% versus 28,1%) in het totale aantal lesies. Bovendien was een hoger percentage vrouwen, 11,8% (18,6% versus 6,8%), ‘schoon’ of ‘nagenoeg schoon’ op de Investigator’s Static Global Assessment (*ISGA*) schaal.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

- Drospirenon

Absorptie
Oraal toegediend drospirenon wordt snel en bijna volledig geabsorbeerd. Na een enkelvoudige inname wordt na ongeveer 1-2 uur een serumpiek van de werkzame stof van ongeveer 38 ng/ml bereikt. De biologische beschikbaarheid ligt tussen 76 en 85%. Gelijktijdige inname van voedsel heeft geen invloed op de biologische beschikbaarheid van drospirenon.
Distributie
Na orale toediening neemt de serum-drospirenonspiegel af met een terminale halfwaardetijd van 31 uur. Drospirenon bindt aan serum-albumine en bindt niet aan SexHormoonBindendGlobuline (SHBG) of aan CorticoïdBindendGlobuline (CBG). Slechts 3-5% van de totale serumconcentratie van het werkzame bestanddeel is als ongebonden steroïd aanwezig. De door ethinylestradiol geïnduceerde toename van het SHBG beïnvloedt de serum-eiwitbinding van drospirenon niet. Het gemiddelde schijnbare verdelingsvolume van drospirenon is 3,7±1,2 l/kg.
Biotransformatie
Drospirenon wordt uitgebreid gemetaboliseerd na orale toediening. De belangrijkste metabolieten in plasma zijn de zure vorm van drospirenon, die wordt gevormd door het openen van de lactonring, en 4,5-dihydro-drospirenon-3-sulfaat, dat door reductie en vervolgens sulfatering wordt gevormd. Drospirenon wordt ook door oxidatief metabolisme gekatalyseerd door CYP3A4.
In vitro is drospirenon in staat om de cytochroom P450-enzymen CYP1A1, CYP2C9, CYP2C19 en CYP3A4 zwak tot matig te remmen.
Eliminatie
De metabolische klaringssnelheid van drospirenon in het serum is 1,5 ± 0,2 ml/min/kg. Van drospirenon worden slechts spoorhoeveelheden in ongewijzigde vorm uitgescheiden. De metabolieten van drospirenon worden uitgescheiden met de feces en urine in een uitscheidingsverhouding van ongeveer 1,2 tot 1,4. De halfwaardetijd van metabolietenuitscheiding met de urine en feces is ongeveer 40 uur.
Steady-state-concentratie
Tijdens een behandelingscyclus werd voor drospirenon een maximum steady-state-concentratie in serum van ongeveer 70 ng/ml bereikt na ongeveer 8 dagen van behandeling. De serumdrospirenonspiegel accumuleerde met een factor van ongeveer 3 als gevolg van de verhouding tussen terminale halfwaardetijd en doseringsinterval.
Speciale patiëntengroepen
Nierinsufficiëntie
De steady-state serum-drospirenonspiegels bij vrouwen met milde nierinsufficiëntie (creatinineklaring CLcr, 50-80 ml/min) waren vergelijkbaar met die van vrouwen met een normale nierfunctie. De serum-drospirenonspiegels waren gemiddeld 37% hoger in de groep met matige nierinsufficiëntie (CLcr, 30-50 ml/min) vergeleken met die van vrouwen met een normale nierfunctie. Behandeling met drospirenon werd ook door vrouwen met milde en matige nierinsufficiëntie goed verdragen. Tijdens behandeling met drospirenon werd geen klinisch significant effect op de serum-kaliumconcentratie waargenomen.

Leverinsufficiëntie
In een studie waarin een enkelvoudige dosis werd gegeven, was bij vrijwilligers met een matige leverfunctiestoornis de orale klaring (CL/F) ongeveer 50% verminderd in vergelijking met die met een normale leverfunctie. De waargenomen verlaging van de drospirenonklaring bij vrijwilligers met een matige leverfunctiestoornis liet zich niet vertalen in een waarneembaar verschil in serum-kaliumconcentratie. Zelfs bij diabetes en gelijktijdige behandeling met spironolacton (twee factoren die kunnen predisponeren voor hyperkaliëmie) werd geen toename van de serum-kaliumconcentratie tot boven de bovenste limiet van de normaalwaarden waargenomen. Er kan worden geconcludeerd dat drospirenon goed wordt verdragen door patiënten met een milde of matige leverfunctiestoornis (Child-Pugh B).

Etnische groepen
Er zijn geen klinisch relevante verschillen tussen Japanse en Caucasische vrouwen waargenomen in de farmacokinetiek van drospirenon of ethinylestradiol.

- Ethinylestradiol

Absorptie
Oraal toegediend ethinylestradiol wordt snel en volledig geabsorbeerd. Na enkelvoudige orale toediening wordt binnen 1-2 uur een maximale serumspiegel van ongeveer 33 pg/ml bereikt. De absolute biologische beschikbaarheid als gevolg van de pre-systemische conjugatie en het first-pass metabolisme is ongeveer 60%. Gelijktijdige inname van voedsel verminderde de biologische beschikbaarheid van ethinylestradiol in ongeveer 25% van de onderzochte personen terwijl er geen verandering werd geobserveerd bij de anderen.
Distributie
Ethinylestradiolserumspiegels dalen in twee fases, de terminale dispositiefase wordt gekenmerkt door een halfwaardetijd van ongeveer 24 uur. Ethinylestradiol wordt in hoge mate maar niet-specifiek aan serumalbumine gebonden (ongeveer 98,5%) en induceert een stijging van de SHBG en CBG-serumconcentraties. Een schijnbaar verdelingsvolume van ongeveer 5 l/kg is vastgesteld.

Biotransformatie

Ethinylestradiol ondergaat een significant eerste passage metabolisme in de darmen en de lever.
Ethinylestradiol wordt primair gemetaboliseerd door aromatische hydroxylatie, waarbij verscheidene gehydroxyleerde en gemethyleerde metabolieten gevormd worden, die aanwezig zijn als vrije metabolieten en als glucuronide- en sulfaatconjugaten. De metabole klaring van ethinylestradiol is ongeveer 5 ml/min/kg.

In vitro is ethinylestradiol een reversibele remmer van CYP2C19, CYP1A1 en CYP1A2 en tevens een op mechanisme gebaseerde remmer van CYP3A4/5, CYP2C8 en CYP2J2.
Eliminatie
Ethinylestradiol wordt niet in significante hoeveelheid in onveranderde vorm uitgescheiden. De metabolieten van ethinylestradiol worden in een urinaire/biliaire verhouding van 4:6 uitgescheiden. De halfwaardetijd van de uitscheiding van de metabolieten is ongeveer 1 dag.
Steady-state-concentratie
Steady-state-concentraties worden tijdens de tweede helft van een behandelingscyclus bereikt. De serum-ethinylestradiolspiegels accumuleren met een factor van ongeveer 2,0 tot 2,3.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Bij proefdieren bleven de effecten van drospirenon en ethinylestradiol beperkt tot die die geassocieerd worden met de bekende farmacologische werking. In het bijzonder hebben voortplantingstoxiciteitsstudies, embryotoxische en foetotoxische effecten bij dieren die als soort-specifiek worden beschouwd, aan het licht gebracht. Bij blootstellingen aan hogere doses dan die bij gebruiksters van Yaz, zijn effecten op de geslachtsdifferentiatie waargenomen bij ratfoetussen, maar niet bij apen. Environmental risk assessment studies hebben aangetoond dat ethinylestradiol en drospirenon een potentieel risico hebben voor het watermilieu (zie rubriek 6.6).

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Werkzame filmomhulde tabletten (lichtroze):	Filmomhulde placebotabletten (wit):
Tabletkern:	
Lactosemonohydraat	Lactosemonohydraat
Maïszetmeel	Microkristallijne cellulose
Magnesiumstearaat (E470b)	Magnesiumstearaat (E470b)
Tabletfilmomhulling:	
Hypromellose (E464)	Hypromellose (E464)
Talk (E553b)	Talk (E553b)
Titaniumdioxide (E171)	Titaniumdioxide (E171)
Rood ijzeroxide (E172)	

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

5 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Blisterverpakking van transparant PVC/Aluminium in een kartonnen wallet.

Verpakkingsgroottes:

28 tabletten
3 x 28 tabletten
6 x 28 tabletten
13 x 28 tabletten

Elke blisterverpakking bevat 24 lichtroze werkzame filmomhulde tabletten en 4 witte filmomhulde placebotabletten.

Het is mogelijk dat niet alle genoemde verpakkingsgrootten in de handel worden gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Dit geneesmiddel kan een risico voor het milieu vormen (zie rubriek 5.3). Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient in overeenstemming met lokale voorschriften te worden vernietigd.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Bayer SA-NV
Kouterveldstraat 7A 301
B-1831 Diegem (Machelen)

8. NUMMER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

België: BE321386
Luxemburg: 2008090015

1x 28 tabletten	0491184
3x 28 tabletten	0492536
6x 28 tabletten	0492553
13x 28 tabletten	0572221

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 11 augustus 2008
Datum van laatste verlenging: 13 juni 2012

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Goedkeuringsdatum: 02/2025

[1] Deze incidenties werden geschat op basis van alle epidemiologische onderzoeksgegevens samen, met gebruik van relatieve risico's voor de verschillende producten, vergeleken met levonorgestrelbevattende gecombineerde hormonale anticonceptiva.
[2] Middelste punt van het bereik ('*mid-point of range*') van 5-7 per 10.000 vrouwjaren, op basis van een relatief risico voor levonorgestrelbevattende gecombineerde hormonale anticonceptiva versus niet-gebruik van ongeveer 2,3 tot 3,6