

**YAZ®****Film-coated tablet**

Important information, please read carefully!

Composition

24 hormone-containing light pink film-coated tablets:

Each film-coated tablet contains 0.020 mg ethinylestradiol (as betadex clathrate), 3 mg drospirenone

4 hormone-free white film - coated tablets.

Pharmacological properties

Pharmacodynamic properties

The contraceptive effect of COCs is based on the interaction of various factors, the most important of which are seen as the inhibition of ovulation and the changes in the cervical secretion.

As well as protection against pregnancy, COCs have several positive properties which, next to the negative properties (see 'Warnings', 'Undesirable effects'), can be useful in deciding on the method of birth control. The cycle is more regular and the menstruation is often less painful and bleeding is lighter. The latter may result in a decrease in the occurrence of iron deficiency.

Drospirenone has antimineralocorticoid activity, counteracting estrogen-related sodium retention. In combination with ethinylestradiol, drospirenone displays a favorable lipid profile with an increase in HDL. Drospirenone exerts antiandrogenic activity. Drospirenone does not counteract the ethinylestradiol-related SHBG (sex hormone binding globulin) increase which is useful for binding and inactivating the endogenous androgens.

Drospirenone is devoid of any androgenic, estrogenic, glucocorticoid and antiglucocorticoid activity. This, in combination with the antimineralocorticoid and antiandrogenic properties, gives drospirenone a biochemical and pharmacological profile closely resembling the natural hormone progesterone. Apart from this, there is evidence of a reduced risk of endometrial cancer and ovarian cancer. Furthermore, the higher dosed COCs (0.05 mg ethinylestradiol) have been shown to reduce the incidence of ovarian cysts, pelvic inflammatory disease, benign breast disease and ectopic pregnancy. Whether this also applies to lower-dosed COCs remains to be confirmed.

Pharmacokinetic properties

Drospirenone

Absorption

Orally administered drospirenone is rapidly and almost completely absorbed. Maximum concentrations of the drug in serum of about 35 ng/ml are reached at about 1–2 h after single ingestion. Bioavailability is between 76 and 85%. The intake of food had no influence on the bioavailability of drospirenone as compared to drug intake on an empty stomach.

Distribution

After oral administration, serum drospirenone levels decrease with a terminal half life of 31 hours. Drospirenone is bound to serum albumin and does not bind to sex hormone binding globulin (SHBG) or corticoid binding globulin (CBG). Only 3–5% of the total serum drug concentrations are present as free steroid. The ethinylestradiol-induced increase in SHBG does not influence the serum protein binding of drospirenone. The mean apparent volume of distribution of drospirenone is 3.7 ± 1.2 l/kg.

Metabolism

Drospirenone is extensively metabolized after oral administration. The major metabolites in plasma are the acid form of drospirenone, generated by opening of the lactone ring, and the 4,5-dihydro-drospirenone-3-sulfate, formed by reduction and subsequent sulfatation. Drospirenone is also subject to oxidative metabolism catalyzed by CYP 3A4.

Elimination

The metabolic clearance rate of drospirenone in serum is 1.5 ± 0.2 ml/min/kg. Drospirenone is excreted only in trace amounts in unchanged form. The metabolites of drospirenone are excreted with the feces and urine at an excretion ratio of about 1.2 to 1.4. The half-life of metabolite excretion with the urine and feces is about 40 h.

Steady-state Conditions

During a treatment cycle, maximum steady-state concentrations of drospirenone in serum of about 70 ng/ml are reached after about 8 days of treatment. Serum drospirenone levels accumulated by a factor of about 2 to 3 as a consequence of the ratio of terminal half-life and dosing interval. Further accumulation of drospirenone levels beyond treatment cycles was observed between cycles 1 and 6 but thereafter, no further accumulation was observed.

Special Populations

- *Effect of renal impairment*

Steady-state serum drospirenone levels in women with mild impairment (creatinine clearance CL_{Cr}, 50 – 80 mL/min) were comparable to those of women with normal renal function (CL_{Cr}, > 80 mL/min). The serum drospirenone levels were on average 37% higher in women with moderate renal impairment (CL_{Cr}, 30 – 50 mL/min) compared to those in women with normal renal function. Drospirenone treatment was well tolerated by all groups. Drospirenone treatment did not show any clinically significant effect on serum potassium concentration.

- *Effect of hepatic impairment*

The mean terminal half-life of drospirenone for volunteers with moderate hepatic impairment was 1.8 times greater than for volunteers with normal hepatic function.

An about 50% decrease in apparent oral clearance (CL/f) was seen in volunteers with moderate hepatic impairment as compared to those with normal liver function. The observed decline in drospirenone clearance in volunteers with moderate hepatic impairment compared to normal volunteers did not translate into any apparent difference in terms of serum potassium concentrations between the two groups of volunteers. Even in the presence of diabetes and concomitant treatment with spironolactone (two factors that can predispose a patient to hyperkalemia) an increase in serum potassium concentrations above the upper limit of the normal range was not observed. It can be concluded that drospirenone is well tolerated in patients with mild or moderate hepatic impairment (Child-Pugh B).

Ethnic groups

The impact of ethnic factors on the pharmacokinetics of drospirenone and ethinylestradiol was studied after single and repeated daily oral administration to young, healthy Caucasian and Japanese women. The results showed that ethnic differences between Japanese and Caucasian women had no clinically relevant influence on the pharmacokinetics of drospirenone and ethinylestradiol.

Ethinylestradiol

Absorption

Orally administered ethinylestradiol is absorbed rapidly and completely. Peak serum concentrations of about 88 to 100 pg/ml are reached at about 1–2 h after single oral administration. Absolute bioavailability as a result of presystemic conjugation and first-pass metabolism is approximately 60%. Concomitant intake of food reduced the bioavailability of ethinylestradiol in about 25% of the investigated subjects while no change was observed in the others.

Distribution

Serum ethinylestradiol levels decrease in two phases, the terminal disposition phase is characterized by half-life of approximately 24 hours. Ethinylestradiol is highly but non-specifically bound to serum albumin (approximately 98.5%), and induces an increase in the serum concentrations of SHBG. An apparent volume of distribution of about 5 l/kg was determined.

Metabolism

Ethinylestradiol is subject to significant gut and hepatic first-pass metabolism. Ethinylestradiol and its oxidative metabolites are primarily conjugated with glucuronides or sulfate. The metabolic clearance rate of ethinylestradiol is about 5 ml/min/kg.

Elimination

Ethinylestradiol is not excreted in unchanged form to any significant extent. The metabolites of ethinylestradiol are excreted at a urinary to biliary ratio of 4 : 6. The half-life of metabolite excretion is about 1 day.

Steady-state Conditions

Steady-state conditions are reached during the second half of a treatment cycle and serum levels of ethinylestradiol accumulate by a factor of about 2 to 2.3

Preclinical safety data

In laboratory animals, the effects of drospirenone and ethinylestradiol were confined to those associated with the recognised pharmacological action. In particular, reproduction toxicity studies revealed embryotoxic and fetotoxic effects in animals which are considered as species specific. At exposures to drospirenone exceeding those in users of YAZ, effects on sexual differentiation were observed in rat fetuses but not in monkeys.

Therapeutic indications

Oral contraceptive

YAZ is also indicated for treatment of symptoms of premenstrual dysphoric disorder (PMDD) in women who choose to use an oral contraceptive as their method of contraception. The effectiveness of YAZ for PMDD when used for more than three menstrual cycles has not been evaluated.

Dosage and method of administration

Method of administration

Oral use

Dosage regimen

How to Take YAZ

Combined oral contraceptives, when taken correctly, have a failure rate of approximately 1% per year. The failure rate may increase when pills are missed or taken incorrectly.

Tablets must be taken in the order directed on the package every day at about the same time with some liquids as needed. Tablet taking is continuous. One tablet is to be taken daily for 28 consecutive days. Each subsequent pack is started the day after the last tablet of the previous pack. Withdrawal bleeding usually starts on day 2–3 after starting the hormone-free white film-coated tablets and may not have finished before the next pack is started.

How to start YAZ

- *No preceding hormonal contraceptive use (in the past month)*

Tablet taking has to start on day 1 of the woman's natural cycle (i.e. the first day of her menstrual bleeding). Starting on days 2–5 is allowed, but during the first cycle a barrier method is recommended in addition for the first 7 days of tablet taking.

- *Changing from a combined hormonal contraceptive (combined oral contraceptive / COC), vaginal ring, or transdermal patch*

The woman should start with YAZ preferably on the day after the last hormone-containing tablet of her previous COC, but at the latest on the day following the usual tablet-free or hormone-free tablet interval of her previous COC. In case a vaginal ring or transdermal patch has been used, the woman should start using YAZ on the day of removal of the last ring or patch of a cycle pack, but at the latest when the next application would have been due.

- *Changing from a progestogen-only-method (minipill, injection, implant) or from a progestogen-releasing intrauterine system (IUS)*

The woman may switch any day from the minipill (from an implant or the IUS on the day of its removal, from an injectable when the next injection would be due), but should in all of these cases be advised to additionally use a barrier method for the first 7 days of tablet taking.

- *Following first-trimester abortion*

The woman may start immediately. When doing so, she does not need additional contraceptive measures.

- *Following delivery or second-trimester abortion*

For breast feeding women see 'Pregnancy and lactation'

Women should be advised to start at day 21 to 28 after delivery or second-trimester abortion. When starting later, the woman should be advised to additionally use a barrier method for the first 7 days of tablet-taking. However, if intercourse has already occurred, pregnancy should be excluded before the actual start of COC use or the woman has to wait for her first menstrual period.

Management of missed tablets

Missed hormone-free white film-coated tablets can be disregarded. However, they should be discarded to avoid unintentionally prolonging the hormone-free white tablet phase. The following advice only refers to **missed hormone-containing light pink** film-coated tablets:

If the user is **less than 24 hours** late in taking any hormone-containing tablet, contraceptive protection is not reduced. The woman should take the tablet as soon as she remembers and should take further tablets at the usual time.

If she is **more than 24 hours** late in taking any hormone-containing tablet, contraceptive protection may be reduced. The management of missed tablets can be guided by the following two basic rules:

1. Tablet taking must never be discontinued for longer than 7 days (please note the recommended hormone-free tablet interval is 4 days)
2. 7 days of uninterrupted hormone-containing tablet-taking are required to attain adequate suppression of the hypothalamic-pituitary-ovarian-axis.

Accordingly the following advice can be given in daily practice:

- *Day 1-7*

The user should take the last missed tablet as soon as she remembers, even if this means taking two tablets at the same time. She then continues to take tablets at her usual time. In addition, a barrier method such as condom should be used for the next 7 days. If intercourse took place in the preceding 7 days, the possibility of a pregnancy should be considered. The more tablets are missed and the closer they are to the hormone-free white film-coated tablet phase, the higher the risk of a pregnancy.

- *Day 8-14*

The user should take the last missed tablet as soon as she remembers, even if this means taking two tablets at the same time. She then continues to take tablets at her usual time. Provided that the woman has taken her tablets correctly in the 7 days preceding the first missed tablet, there is no need to use extra contraceptive precautions. However, if this is not the case, or if she missed more than 1 tablet, the woman should be advised to use extra precautions for 7 days.

- *Day 15-24*

The risk of reduced reliability is imminent because of the forthcoming hormone-free white film-coated tablet phase. However, by adjusting the tablet-intake schedule, reduced contraceptive protection can still be prevented. By adhering to either of the following two options, there is therefore no need to use extra contraceptive precautions, provided that in the 7 days preceding the first missed tablet the woman has taken all tablets correctly. If this is not the case, the woman should be advised to follow the first of these two options and to use extra precautions for the next 7 days as well.

1. The user should take the last missed tablet as soon as she remembers, even if this means taking two tablets at the same time. She then continues to take tablets at her usual time until the light pink film-coated tablets are used up. The 4 white hormone-free film coated tablets must be discarded. The next pack must be started right away. The user is unlikely to have a withdrawal bleed until the end of the hormone-containing light pink film-coated tablets section of the second pack, but she may experience spotting or breakthrough bleeding.
2. The woman may also be advised to discontinue taking the light pink film-coated tablets from the current pack. She should then have a tablet-free interval of up to 4 days, including the days she missed tablets, and subsequently continue with the next pack.

If the woman missed tablets and subsequently has no withdrawal bleed in the hormone-free white film-coated tablet phase, the possibility of a pregnancy should be considered.

Advice in case of gastro-intestinal disturbances

In case of severe gastro-intestinal disturbances, absorption may not be complete and additional contraceptive measures should be taken.

If vomiting occurs within 3–4 hours after taking a light pink hormone-containing film-coated tablet, the advice concerning missed tablets, as given in section 'Management of missed tablets', is applicable. If the woman does not want to change her normal tablet-taking schedule, she has to take the extra tablet(s) needed from another pack.

How to shift periods or how to delay a period

To delay a period the woman should continue with another pack of YAZ without taking the hormone-free white film-coated tablets from her current pack. The extension can be carried on for as long as wished until the end of the light pink film-coated tablets in the second pack. During the extension the woman may experience breakthrough-bleeding or spotting. Regular intake of YAZ is then resumed after the hormone-free white tablet phase.

To shift her periods to another day of the week than the woman is used to with her current scheme, she can be advised to shorten her forthcoming hormone-free white film-coated tablet phase by as many days as she likes. The shorter the interval, the higher the risk that she does not have a withdrawal bleed and will experience breakthrough-bleeding and spotting during the second pack (just as when delaying a period).

Additional information on special populations

Geriatric patients

Not applicable. Yaz is not indicated after menopause.

Patients with hepatic impairment

Yaz is contraindicated in women with severe hepatic diseases. See also sections 'Contraindications' and 'Pharmacokinetic properties'.

Patients with renal impairment

Yaz is contraindicated in women with severe renal insufficiency or acute renal failure. See also sections 'Contraindications' and 'Pharmacokinetic properties'.

Overdose

There has not yet been any clinical experience of overdose with YAZ hormone-containing light pink film-coated tablets. There have been no reports of serious deleterious effects from overdose in preclinical studies. On the basis of general experience with combined oral contraceptives, symptoms that may occur in case of taking an overdose of hormone-containing tablets are: nausea, vomiting, and withdrawal bleeding. There are no antidotes and further treatment should be symptomatic.

Effects on ability to drive or use machines

No studies on the effects on the ability to drive and use machines have been performed. No effects on ability to drive and use machines have been observed in users of COCs.

Undesirable effects

Summary of safety profile

The most commonly reported adverse reactions with Yaz when used as oral contraceptive are nausea, breast pain, unscheduled uterine bleeding and genital tract bleeding not further specified. They occur in $\geq 3\%$ of users. The most commonly reported adverse reactions with Yaz when used for the treatment of PMDD in women electing to use oral contraception are nausea, breast pain, and unscheduled uterine bleeding. They occur in $>10\%$ of users.

Serious adverse reactions are arterial and venous thromboembolism.

Tabulated summary of adverse reactions

The frequencies of ADRs reported in clinical trials with Yaz as oral contraceptives, as well as Yaz in the treatment of symptoms of PMDD in women who elect to use oral contraception (N=289) are summarised in the table below. Within each frequency grouping, ADRs are presented in order of decreasing seriousness. Frequencies are defined as common ($\geq 1/100$ to $< 1/10$), uncommon ($\geq 1/1,000$ to $< 1/100$) and rare ($\geq 1/10,000$ to $< 1/1,000$). Additional ADRs identified only during postmarketing surveillance, and for which a frequency could not be estimated, are listed under 'not known'.

System Organ Class (MedDRA version 12.1)	Common	Uncommon	Rare	Not known
Psychiatric disorders	Emotional lability, Depression/ depressive mood	Decrease and loss of libido ^b		
Nervous system disorders	Migraine Headache			

System Organ Class (MedDRA version 12.1)	Common	Uncommon	Rare	Not known
Vascular disorders			Venous and arterial thromboembolic events*	
Gastrointestinal disorders	Nausea ^a	Abdominal pain Vomiting Diarrhea		
Skin and subcutaneous tissue disorders				Erythema multiforme
Reproductive system and breast disorders	Breast pain ^a , Unscheduled uterine bleeding ^a , Genital tract bleeding not further specified			
Investigations		Weight increase	Weight decrease	
Eye disorder			Contact lense intolerant	
Metabolism and Nutrition disorder			Increased appetite Anorexia Hyperkalemia Hyponatremia	

Adverse events in clinical studies were coded using the MedDRA dictionary (version 12.1). Different MedDRA terms representing the same medical phenomenon have been grouped together as single adverse reactions to avoid diluting or obscuring the true effect.

- * - Estimated frequency, from epidemiological studies encompassing a group of combined oral contraceptives. Frequency was borderline to Very Rare.
 - 'Venous and arterial thromboembolic events' summarizes the following Medical Entities:
 Peripheral deep venous occlusion, thrombosis and embolism/Pulmonary vascular occlusion, thrombosis, embolism and infarction/Myocardial infarction/Cerebral infarction and stroke not specified as hemorrhagic

^a Incidence in trials evaluating PMDD was Very Common >10/100

^b Incidence in trials evaluating PMDD was Common ≥1/100

For venous and arterial thromboembolic events and migraine see also sections 'Contraindications', 'Special warnings and precautions for use'.

Description of selected adverse reactions

Adverse reactions with very low frequency or with delayed onset of symptoms which are considered to be related to the group of combined oral contraceptives are listed below (see also sections "Contraindications", "Special warnings and precautions for use"):

Tumors

- The frequency of diagnosis of breast cancer is very slightly increased among OC users. As breast cancer is rare in women under 40 years of age the excess number is small in relation to the overall risk of breast cancer. Causation with COC use is unknown.
- Liver tumors (benign and malignant)

Other conditions

- Erythema nodosum
- Women with hypertriglyceridemia (increased risk of pancreatitis when using COCs)
- Hypertension
- Occurrence or deterioration of conditions for which association with COC use is not conclusive: jaundice and/or pruritus related to cholestasis; gallstone formation; porphyria; systemic lupus erythematosus; hemolytic uremic syndrome; Sydenham's chorea; herpes gestationis; otosclerosis-related hearing loss
- In women with hereditary angioedema exogenous estrogens may induce or exacerbate symptoms of angioedema

- Liver function disturbances
- Changes in glucose tolerance or effect on peripheral insulin resistance
- Crohn's disease, ulcerative colitis.
- Chloasma
- Hypersensitivity (including symptoms such as rash, urticaria)

Interactions

Breakthrough bleeding and/or contraceptive failure may result from interactions of other drugs (enzyme inducers) with oral contraceptives (see section 'Interaction with other medicinal products and other forms of interaction').

Contraindications

Combined oral contraceptives (COCs) should not be used in the presence of any of the conditions listed below. Should any of the conditions appear for the first time during COC use, the product should be stopped immediately.

- Presence or a history of venous or arterial thrombotic/thromboembolic events (e.g. deep venous thrombosis, pulmonary embolism, myocardial infarction) or of a cerebrovascular accident.
- Presence or history of prodromi of a thrombosis (e.g. transient ischaemic attack, angina pectoris)
- A high risk of venous or arterial thrombosis (see 'Special warnings and precautions for use').
- History of migraine with focal neurological symptoms.
- Diabetes mellitus with vascular involvement
- Pancreatitis or a history thereof if associated with severe hypertriglyceridemia
- Severe hepatic disease as long as liver function values have not returned to normal
- Use of direct-acting antiviral (DAA) medicinal products containing ombitasvir, paritaprevir, or dasabuvir, and combinations of these (see 'Interaction with other medicinal products and other forms of interaction').
- Severe renal insufficiency or acute renal failure
- Presence or history of liver tumors (benign or malignant)
- Known or suspected sex-steroid influenced malignancies (e.g. of the genital organs or the breasts)
- Undiagnosed vaginal bleeding
- Known or suspected pregnancy
- Known or suspected carcinoma of the breast
- Carcinoma of the endometrium or other known or suspected estrogen-dependent neoplasia
- Severe hypertension
- Cholestatic jaundice of pregnancy or jaundice with prior pill use
- Heavy smoking (≥ 15 cigarettes per day) and over age 35 years
- Hypersensitivity to the active substances or to any of the excipients

Interaction with other medicinal products and other forms of interaction

Note: The prescribing information of concomitant medications should be consulted to identify potential interactions.

Effects of other medicinal products on Yaz

Interactions can occur with drugs that induce microsomal enzymes which can result in increased clearance of sex hormones and which may lead to breakthrough bleeding and/or contraceptive failure.

Enzyme induction can already be observed after a few days of treatment. Maximal enzyme induction is generally seen within a few weeks. After the cessation of drug therapy enzyme induction may be sustained for about 4 weeks.

Women on treatment with any of these drugs should temporarily use a barrier method in addition to the COC or choose another method of contraception. The barrier method should be used during the time of concomitant drug administration and for 28 days after their discontinuation. If the period during which the barrier method is used runs beyond the end of the hormone-containing light pink film-coated tablets in the COC pack, the hormone-free white film-coated tablets should be omitted and the next COC pack be started.

Substances increasing the clearance of COCs (diminished efficacy of COCs by enzyme-induction), e.g.:

Phenytoin, barbiturates, primidone, carbamazepine, rifampicin, and possibly also oxcarbazepine, topiramate, felbamate, griseofulvin and products containing St. John's wort.

Antibiotics (interference with enterohepatic circulation): Some clinical reports suggest that enterohepatic circulation of estrogens may decrease when certain antibiotic agents are given, which may reduce ethinylestradiol concentrations (e.g. penicillins, tetracyclines).

Substances with variable effects on the clearance of COCs, e.g.:

When co-administered with COCs, many HIV/HCV protease inhibitors and non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors can increase or decrease plasma concentrations of estrogen or progestin. These changes may be clinically relevant in some cases.

Substances decreasing the clearance of COCs (enzyme inhibitors)

Strong and moderate CYP3A4 inhibitors such as azole antifungals (e.g. itraconazole, voriconazole, fluconazole), verapamil, macrolides (e.g. clarithromycin, erythromycin), diltiazem and grapefruit juice can increase plasma concentrations of the estrogen or the progestin or both.

In a multiple dose study with a drospirenone (3 mg/day)/ethinylestradiol (0.02 mg/day) combination, co-administration of the strong CYP3A4 inhibitor ketoconazole for 10 days increased the AUC (0-24h) of drospirenone and ethinylestradiol 2.68-fold (90% confidence interval (CI): 2.44, 2.95) and 1.40-fold (90%CI: 1.31, 1.49), respectively.

Etoricoxib doses of 60 to 120 mg/day have been shown to increase plasma concentrations of ethinylestradiol 1.4 to 1.6-fold, respectively when taken concomitantly with a combined hormonal contraceptive containing 0.035 mg ethinylestradiol.

Effects of COCs on other medicinal products

COCs may affect the metabolism of certain other drugs. Accordingly, plasma and tissue concentrations may either increase (e.g. cyclosporin) or decrease (e.g. lamotrigine).

In vitro, drospirenone is capable to inhibit weakly to moderately the cytochrome P450 enzymes CYP1A1, CYP2C9, CYP2C19 and CYP3A4.

Based on in vivo interaction studies in female volunteers using omeprazole, simvastatin or midazolam as marker substrates, a clinically relevant interaction of drospirenone at doses of 3 mg with the cytochrome P450 enzyme mediated metabolism of other drugs is unlikely.

In vitro, ethinylestradiol is a reversible inhibitor of CYP2C19, CYP1A1 and CYP1A2 as well as a mechanism based inhibitor of CYP3A4/5, CYP2C8, and CYP2J2. In clinical studies, administration of a hormonal contraceptive containing ethinylestradiol did not lead to any increase or only to a weak increase in plasma concentrations of CYP3A4 substrates (e.g. midazolam) while plasma concentrations of CYP1A2 substrates can increase weakly (e.g. theophylline) or moderately (e.g. melatonin and tizanidine).

Pharmacodynamic interactions

Co-administration of ethinylestradiol-containing medicinal products with direct-acting antiviral (DAA) medicinal products containing ombitasvir, paritaprevir, or dasabuvir, and combinations of these has been shown to be associated with increases in ALT levels to greater than 20 times the upper limit of normal in healthy female subjects and HCV infected women (see 'Contraindications')

Other forms of interaction

Serum potassium

There is a theoretical potential for an increase in serum potassium in women taking YAZ hormone-containing light pink film-coated tablets with other drugs that may increase serum potassium levels. Such drugs include angiotensin-II-receptor-antagonists, potassium-sparing diuretics, and aldosterone antagonists. However, in studies evaluating the interaction of drospirenone (combined with estradiol) with an ACE-inhibitor or indomethacin, no clinically or statistically significant differences in serum potassium concentrations were observed.

• *Laboratory tests*

The use of contraceptive steroids may influence the results of certain laboratory tests, including biochemical parameters of liver, thyroid, adrenal and renal function, plasma levels of (carrier) proteins, e.g. corticosteroid binding globulin and lipid/lipoprotein fractions, parameters of carbohydrate metabolism and parameters of coagulation and fibrinolysis. Changes generally remain within the normal laboratory range. Drospirenone causes an increase in plasma renin activity and plasma aldosterone induced by its mild antimineralocorticoid activity.

Special warnings and precautions for use

Warnings

If any of the conditions/risk factors mentioned below is present, the benefits of COC use should be weighed against the possible risks for each individual woman and discussed with the woman before she decides to start using it. In the event of aggravation, exacerbation or first appearance of any of these conditions or risk factors, the woman should contact her physician. The physician should then decide on whether COC use should be discontinued.

Circulatory disorder

Epidemiological studies have suggested an association between the use of COCs and an increased risk of arterial and venous thrombotic and thromboembolic diseases such as myocardial infarction, deep venous thrombosis, pulmonary embolism and of cerebrovascular accidents. These events occur rarely.

The risk of VTE is highest during the first year of use. This increased risk is present after initially starting a COC or restarting (following a 4 week or greater pill free interval) the same or a different COC. Data from a large, prospective 3-armed cohort study suggest that this increased risk is mainly present during the first 3 months.

Overall the risk for venous thromboembolism (VTE) in users of low estrogen dose ($< 50 \mu\text{g}$ ethinylestradiol) COCs is two to threefold higher than for non-users of COCs who are not pregnant and remains lower than the risk associated with pregnancy and delivery.

VTE may be life-threatening or may have fatal outcome (in 1-2 % of the cases).

Venous thromboembolism (VTE), manifesting as deep venous thrombosis and/or pulmonary embolism, may occur during the use of all COCs.

Extremely rarely, thrombosis has been reported to occur in other blood vessels, e.g. hepatic, mesenteric, renal, cerebral or retinal veins and arteries, in COC users.

Symptoms of deep venous thrombosis (DVT) can include: unilateral swelling of the leg or along a vein in the leg; pain or tenderness in the leg which may be felt only when standing or walking, increased warmth in the affected leg; red or discolored skin on the leg.

Symptoms of pulmonary embolism (PE) can include: sudden onset of unexplained shortness of breath or rapid breathing; sudden coughing which may bring up blood; sharp chest pain which may increase with deep breathing; sense of anxiety; severe light headedness or dizziness; rapid or irregular heartbeat. Some of these symptoms (e.g. "shortness of breath", "coughing") are non-specific and might be misinterpreted as more common or less severe events (e.g. respiratory tract infections).

An arterial thromboembolic event can include cerebrovascular accident, vascular occlusion or myocardial infarction (MI). Symptoms of a cerebrovascular accident can include: sudden numbness or weakness of the face, arm or leg, especially on one side of the body; sudden confusion, trouble speaking or understanding; sudden trouble seeing in one or both eyes; sudden trouble walking, dizziness, loss of balance or coordination; sudden, severe or prolonged headache with no known cause; loss of consciousness or fainting with or without seizure. Other signs of vascular occlusion can include: sudden pain, swelling and slight blue discoloration of an extremity; acute abdomen.

Symptoms of MI can include: pain, discomfort, pressure, heaviness, sensation of squeezing or fullness in the chest, arm, or below the breastbone; discomfort radiating to the back, jaw, throat, arm, stomach; fullness, indigestion or choking feeling; sweating, nausea, vomiting or dizziness; extreme weakness, anxiety, or shortness of breath; rapid or irregular heartbeats.

Arterial thromboembolic events may be life-threatening, or, may have a fatal outcome.

The potential for an increased synergistic risk of thrombosis should be considered in women who possess a combination of risk factors or exhibit a greater severity of an individual risk factor. This increased risk may be greater than a simple cumulative risk of the factors. A COC should not be prescribed in case of a negative risk benefit assessment. (see 'Contraindications').

The risk of venous or arterial thrombotic/thromboembolic events or of a cerebrovascular accident increases with:

- age
- obesity (body mass index over 30 kg/m^2);
- a positive family history (i.e. venous or arterial thromboembolism ever in a sibling or parent at a relatively early age). If a hereditary predisposition is known or suspected, the woman should be referred to a specialist for advice before deciding about any COC use;

- prolonged immobilization, major surgery, any surgery to the legs, or major trauma. In these situations it is advisable to discontinue COC use (in the case of elective surgery at least four weeks in advance) and not to resume until two weeks after complete remobilization.
- smoking (with heavier smoking and increasing age the risk further increases, especially in women over 35 years of age);
- dyslipoproteinemia;
- hypertension;
- migraine;
- valvular heart disease;
- atrial fibrillation;

There is no consensus about the possible role of varicose veins and superficial thrombophlebitis in venous thromboembolism.

The increased risk of thromboembolism in the puerperium must be considered (for information on pregnancy and lactation see section 'Pregnancy and lactation').

Other medical conditions which have been associated with adverse circulatory events include diabetes mellitus, systemic lupus erythematosus, hemolytic uremic syndrome, chronic inflammatory bowel disease (Crohn's disease or ulcerative colitis) and sickle cell disease.

An increase in frequency or severity of migraine during COC use (which may be prodromal of a cerebrovascular event) may be a reason for immediate discontinuation of the COC.

Biochemical factors that may be indicative of hereditary or acquired predisposition for venous or arterial thrombosis include Activated Protein C (APC) resistance, hyperhomocysteinemia, antithrombin-III deficiency, protein C deficiency, protein S deficiency, antiphospholipid antibodies (anticardiolipin antibodies, lupus anticoagulant).

When considering risk/benefit, the physician should take into account that adequate treatment of a condition may reduce the associated risk of thrombosis and that the risk associated with pregnancy is higher than that associated with low-dose COCs (<0.05 mg ethinylestradiol).

Tumors

The most important risk factor for cervical cancer is persistent HPV infection. Some epidemiological studies have indicated that long-term use of COCs may further contribute to this increased risk but there continues to be controversy about the extent to which this finding is attributable to confounding effects, e.g., cervical screening and sexual behaviour including use of barrier contraceptives.

A meta-analysis from 54 epidemiological studies reported that there is a slightly increased relative risk (RR = 1.24) of having breast cancer diagnosed in women who are currently using COCs. The excess risk gradually disappears during the course of the 10 years after cessation of COC use. Because breast cancer is rare in women under 40 years of age, the excess number of breast cancer diagnoses in current and recent COC users is small in relation to the overall risk of breast cancer. These studies do not provide evidence for causation. The observed pattern of increased risk may be due to an earlier diagnosis of breast cancer in COC users, the biological effects of COCs or a combination of both. The breast cancers diagnosed in ever-users tend to be less advanced clinically than the cancers diagnosed in never-users.

In rare cases, benign liver tumors, and even more rarely, malignant liver tumors have been reported in users of COCs. In isolated cases, these tumors have led to life-threatening intra-abdominal hemorrhages. A liver tumor should be considered in the differential diagnosis when severe upper abdominal pain, liver enlargement or signs of intra-abdominal hemorrhage occur in women taking COCs.

Malignancies may be life-threatening or may have a fatal outcome.

Other conditions

Potassium excretion capacity may be limited in patients with renal insufficiency. In clinical study, drospirenone intake did not show an effect on the serum potassium concentration in patients with mild or moderate renal impairment. A theoretical risk of hyperkalemia can be assumed only for patients with renal impairment whose pretreatment serum potassium is in the upper reference range, and who are additionally using potassium sparing drugs.

Women with hypertriglyceridemia, or a family history thereof, may be at an increased risk of pancreatitis when using COCs.

Although small increases in blood pressure have been reported in many women taking COCs, clinically relevant increases are rare. The antimineralocorticoid effect of drospirenone may counteract ethinylestradiol-induced increases in blood pressure observed in normotensive women using other combined oral contraceptives. However, if a sustained clinically significant hypertension develops during the use of a COC then it is prudent for the physician to withdraw the COC and treat

the hypertension. Where considered appropriate, COC use may be resumed if normotensive values can be achieved with antihypertensive therapy.

The following conditions have been reported to occur or deteriorate with both pregnancy and COC use, but the evidence of an association with COC use is inconclusive: jaundice and/or pruritus related to cholestasis; gallstone formation; porphyria; systemic lupus erythematosus; hemolytic uremic syndrome; Sydenham's chorea; herpes gestationis; otosclerosis-related hearing loss.

In women with hereditary angioedema exogenous estrogens may induce or exacerbate symptoms of angioedema.

Acute or chronic disturbances of liver function may necessitate the discontinuation of COC use until markers of liver function return to normal. Recurrence of cholestatic jaundice which occurred first during pregnancy or previous use of sex steroids necessitates the discontinuation of COCs.

Although COCs may have an effect on peripheral insulin resistance and glucose tolerance, there is no evidence for a need to alter the therapeutic regimen in diabetics using low-dose COCs (containing < 0.05 mg ethinylestradiol). However, diabetic women should be carefully observed while taking COCs particularly in the early stage of COCs.

Crohn's disease and ulcerative colitis have been associated with COC use.

Chloasma may occasionally occur, especially in women with a history of chloasma gravidarum. Women with a tendency to chloasma should avoid exposure to the sun or ultraviolet radiation whilst taking COCs.

Numerous epidemiological studies have been reported on the risk of ovarian, endometrial, cervical, and breast cancer in women using combined oral contraceptive. The evidence is clear that combined oral contraceptive offer substantial protection against both ovarian and endometrial cancer.

Women over 35 years old must not smoke if they are given hormonal contraceptive (enhance 'relative risk' for thromboembolism, in particularly arterial thromboses in women who smoke).

The most important risk factor for breast cancer in COC users is age women discontinue the COC, the older the age at stopping, the more breast cancers are diagnosed. Duration of use is less important and the excess risk gradually disappears during the course of the 10 years after stopping COC use such that by 10 years there appears to be no excess.

The possible increased in the risk of breast cancer should be discussed with the user and weighed against the benefits of COCs taking into account the evidence that they offer substantial protection against the risk of developing certain other cancers (e.g ovarian and endometrial cancer)

The possibility cannot be ruled out that certain chronic disease may occasionally deteriorate during the use of combined oral contraceptives.

Each light pink film-coated tablet of this medicinal product contains 46 mg lactose per tablet, each white film-coated tablet contains 50 mg. Patients with rare hereditary problems of galactose intolerance, the Lapp lactase deficiency or glucose-galactose malabsorption who are on a lactose-free diet should take this amount into consideration.

Medical examination/consultation

A complete medical history and physical examination should be taken prior to the initiation or reinstitution of COC use, guided by the contraindications and warnings, and should be repeated periodically. Periodic medical assessment is also of importance because contraindications (e.g. transient ischaemic attack, etc.) or risk factors (e.g. a family history of venous or arterial thrombosis) may appear for the first time during the use of a COC. The frequency and nature of these assessment should be based on established practice guidelines and be adapted to the individual woman but should generally include special reference to blood pressure, breast, abdomen and pelvic organs, including cervical cytology.

Women should be advised that oral contraceptives do not protect against HIV infections (AIDS) and other sexually transmitted diseases

Reduced efficacy

The efficacy of COCs may be reduced in the event of e.g. missed hormone-containing light pink film-coated tablets (section 'Management of missed tablets'), gastro-intestinal disturbances (section 'Advice in case of gastro-intestinal disturbances') during hormone-containing light pink film-coated tablet taking or concomitant medication (section 'Interaction with other medicinal products and other forms of interaction').

Reduced cycle control

With all COCs, irregular bleeding (spotting or breakthrough bleeding) may occur, especially during the first months of use. Therefore, the evaluation of any irregular bleeding is only meaningful after an adaptation interval of about three cycles.

If bleeding irregularities persist or occur after previously regular cycles, then non-hormonal causes should be considered and adequate diagnostic measures are indicated to exclude malignancy or pregnancy. These may include curettage.

In some women withdrawal bleeding may not occur during the hormone-free white film-coated tablet phase. If the COC has been taken according to the directions described in section 'Dosage and method of administration', it is unlikely that the woman is pregnant. However, if the COC has not been taken according to these directions prior to the first missed withdrawal bleed or if two withdrawal bleeds are missed, pregnancy must be ruled out before COC use is continued.

Pregnancy and lactation

Pregnancy

YAZ is not indicated during pregnancy. If pregnancy occurs during treatment with YAZ, further intake must be stopped. However, extensive epidemiological studies have revealed neither an increased risk of birth defects in children born to women who used COCs prior to pregnancy, nor a teratogenic effect when COCs were taken inadvertently during early pregnancy.

The available data regarding the use of YAZ during pregnancy are too limited to permit conclusions concerning negative effects of YAZ on pregnancy, health of the fetus or neonate. No relevant epidemiological data are available yet.

Lactation

Lactation may be influenced by COCs as they may reduce the quantity and change the composition of breast milk. Therefore, the use of COCs should generally not be recommended until the nursing mother has completely weaned her child. Small amounts of the contraceptive steroids and/or their metabolites may be excreted with the milk.

Presentation

Box, Blister pack containing 28 tablets
Reg. No.: DK10868204317A1

Storage

Store all drugs properly and keep them out of reach of children
Do not store above 30°C

Harus dengan resep dokter

Manufactured by:
Bayer Weimar GmbH und Co. KG, Weimar-Germany
for Bayer AG, Berlin-Germany

Imported by:
PT. Bayer Indonesia,
Depok-Indonesia

**YAZ®****Tablet Salut Selaput**

Informasi penting, bacalah secara seksama!

Komposisi

24 tablet salut selaput mengandung hormon berwarna merah muda:

Setiap tablet salut selaput berisi 0,02 mg Etinilestradiol (sebagai *betadex clathrate*), 3 mg Drospirenon

4 tablet salut selaput bebas hormon berwarna putih

Sifat-sifat Farmakologi

Sifat-sifat farmakodinamik

Efek kontrasepsi dari kontrasepsi oral kombinasi (KOK) didasarkan atas interaksi dari berbagai faktor, yang terpenting adalah menghambat ovulasi dan perubahan-perubahan sekresi leher rahim.

Selain melindungi terhadap kehamilan, KOK memiliki beberapa sifat positif, selain sifat-sifat negatif (lihat Peringatan, Efek yang tidak diinginkan), yang berguna dalam menentukan metode kontrol kelahiran. Siklus haid menjadi lebih teratur dan nyeri menstruasi serta darah haid berkurang. Berkurangnya darah haid menyebabkan berkurangnya defisiensi besi.

Drospirenon mempunyai sifat sebagai antimineralokortikoid, menghilangkan retensi natrium yang terkait dengan estrogen. Kombinasi drospirenon dengan etinilestradiol memperlihatkan profil lipid yang menguntungkan dengan meningkatnya HDL. Drospirenon membuat aktivitas antiandrogenik. Drospirenon tidak menghilangkan peningkatan SHBG (*sex hormone binding globulin*) berkaitan dengan etinilestradiol yang berguna untuk mengikat dan menginaktifkan androgen endogen.

Drospirenon tidak mempunyai aktivitas androgenik, estrogenik, glukokortikoid dan antiglukokortikoid. Hal ini, bersama sifat-sifat antimineralokortikoid dan antiandrogenik, menyebabkan profil biokimia dan farmakologis mirip dengan hormon progesteron alami. Selain itu, risiko kanker endometrium dan kanker ovarium juga berkurang. Dosis KOK yang lebih tinggi (0,05 mg etinilestradiol) terbukti mengurangi terjadinya kista ovarium, penyakit radang panggul, kelainan payudara jinak, dan kehamilan ektopik. Apakah ini juga berlaku untuk KOK dosis lebih rendah, masih perlu dibuktikan.

Sifat-sifat Farmakokinetik

Drospirenon

Absorpsi

Drospirenon yang diberikan secara oral diserap secara cepat dan hampir lengkap. Kadar maksimum obat dalam serum sekitar 35 ng/ml tercapai dalam 1–2 jam setelah pemberian.

Bioavailabilitas antara 76-85%. Pemberian bersama makanan tidak mempengaruhi bioavailabilitas drospirenon dibandingkan obat yang ditelan dalam keadaan perut kosong.

Distribusi

Setelah pemberian oral, kadar serum drospirenon berkurang dengan waktu paruh terminal sekitar 31 jam. Drospirenon berikatan dengan serum albumin dan tidak berikatan dengan *sex hormone binding globulin* (SHBG) maupun *corticoid binding globulin* (CBG). Hanya 3–5% dari total kadar serum obat terdapat sebagai steroid bebas. Peningkatan SHBG yang dipicu etinilestradiol tidak mempengaruhi ikatan serum protein dari drospirenon. Volume distribusi drospirenon rata-rata adalah 3,7±1,2 l/kg.

Metabolisme

Drospirenon dimetabolisme secara ekstensif setelah pemberian oral. Metabolit utama dalam plasma adalah bentuk asam dari drospirenon, diperoleh melalui pembukaan cincin lakton, dan 4,5-dihidro-drospirenon-3-sulfat, dibentuk oleh reduksi dan sulfatasi berikutnya. Drospirenon juga dimetabolisme oksidatif yang dikatalis oleh CYP3A4.

Eliminasi

Kecepatan klirens metabolisme drospirenon dalam serum berkisar $1,5 \pm 0,2$ ml/menit/kg. Drospirenon hanya sedikit diekskresi dalam bentuk utuh. Metabolit-metabolit dari drospirenon diekskresi melalui tinja dan urin dengan rasio ekskresi sekitar 1,2–1,4. Waktu paruh metabolit yang ekskresi melalui urin dan tinja sekitar 40 jam.

Kondisi steady-state

Dalam satu siklus pengobatan, kadar maksimum *steady-state* drospirenon dalam serum sekitar 70 ng/ml tercapai setelah 8 hari pengobatan. Kadar serum drospirenon berakumulasi dengan faktor sekitar 2–3 sebagai konsekuensi dari waktu paruh terminal dan interval dosis. Akumulasi kadar drospirenon lebih lanjut di luar siklus pengobatan terlihat antara siklus 1 dan 6, tetapi setelah itu tidak ada akumulasi lagi.

Populasi Khusus

- *Efek dari gangguan ginjal*

Kadar serum *steady-state* drospirenon pada wanita dengan gangguan ginjal ringan (klirens kreatinin CL_{Cr}, 50-80 ml/menit) sama seperti pada wanita dengan fungsi ginjal normal (CL_{Cr} >80 ml/menit). Kadar serum drospirenon rata-rata 37% lebih tinggi pada wanita dengan gangguan ginjal sedang (CL_{Cr} 30–50 ml/menit) dibandingkan wanita dengan fungsi ginjal normal. Pemberian drospirenon ditoleransi dengan baik oleh semua kelompok. Secara klinis, pemberian drospirenon tidak menimbulkan efek yang signifikan terhadap kadar serum kalium.

- *Efek dari gangguan hati*

Waktu paruh terminal rata-rata drospirenon pada sukarelawan dengan gangguan hati sedang 1,8 kali lebih besar dibandingkan sukarelawan dengan fungsi hati normal.

Sekitar 50% penurunan dari klirens oral (CL/f) terlihat pada sukarelawan dengan gangguan hati sedang dibandingkan pada sukarelawan dengan fungsi hati normal. Penurunan klirens drospirenon yang terlihat pada sukarelawan dengan gangguan hati sedang dibandingkan pada sukarelawan normal tidak ada perbedaan berarti dalam kadar serum kalium antara kedua kelompok sukarelawan. Bahkan pada diabetes dan pemberian bersama spironolakton (dua faktor penyebab hiperkalemia), tidak terlihat peningkatan kadar serum kalium di atas batas atas normal. Dapat disimpulkan bahwa drospirenon ditoleransi dengan baik pada pasien dengan gangguan hati ringan atau sedang (Child-Pugh B).

Kelompok etnis

Dampak faktor etnis terhadap farmakokinetik drospirenon dan etinilestradiol diteliti setelah pemberian oral tunggal dan berulang setiap hari pada wanita muda, Kaukasia dan bangsa Jepang. Hasilnya menunjukkan bahwa perbedaan etnis antara wanita Kaukasia dan wanita Jepang secara klinis tidak mempengaruhi farmakokinetik dari drospirenon dan etinilestradiol.

Etinilestradiol

Absorpsi

Pada pemakaian secara oral, etinilestradiol diabsorpsi dengan cepat dan menyeluruh. Kadar puncak serum sekitar 88-100 pg/ml tercapai sekitar 1-2 jam setelah pemberian oral tunggal. Bioavailabilitas absolut dari konjugasi presistemik dan metabolisme tahap pertama sekitar 60%. Pemberian bersama makanan mengurangi bioavailabilitas etinilestradiol sekitar 25% subyek uji dan tidak terlihat perubahan pada subyek lainnya.

Distribusi

Kadar serum etinilestradiol berkurang dalam dua fase, fase disposisi terminal yang ditandai oleh waktu paruh sekitar 24 jam. Etinilestradiol terikat kuat, tetapi tidak spesifik dengan serum albumin (sekitar 98,5%), dan memicu peningkatan kadar serum SHBG. Volume distribusi ditentukan sekitar 5 l/kg.

Metabolisme

Etinilestradiol mengalami metabolisme fase pertama di hati dan usus besar. Etinilestradiol dan metabolit oksidatifnya terkonjugasi dengan glukuronida atau sulfat. Laju klirens metabolik dari etinilestradiol sekitar 5 ml/menit/kg.

Eliminasi

Etinilestradiol tidak diekskresi dalam bentuk utuh dalam jumlah yang bermakna. Metabolit etinilestradiol diekskresi melalui saluran urin dan empedu dengan rasio 4 : 6. Waktu paruh ekskresi metabolit sekitar 1 hari.

Kondisi steady-state

Kondisi *steady-state* tercapai dalam paruh kedua dari siklus pengobatan dan kadar serum etinilestradiol berakumulasi dengan faktor sekitar 2 sampai 2,3

Data keamanan preklinis

Pada hewan percobaan, efek dari drospirenon dan etinilestradiol terbatas pada efek-efek yang secara farmakologis telah dikenal. Terutama, studi toksisitas reproduksi memperlihatkan efek embriotoksik dan fetotoksik pada hewan yang dianggap spesifik pada spesies tertentu. Pada paparan drospirenon melebihi yang digunakan oleh pengguna YAZ, efek terhadap diferensiasi seksual terlihat pada janin tikus tetapi tidak terlihat pada janin kera.

Indikasi

Kontrasepsi oral

YAZ juga diindikasikan untuk pengobatan gejala *premenstrual dysphoric disorder* (PMDD) pada wanita yang menggunakan kontrasepsi oral sebagai metode kontrasepsi. Efektivitas YAZ untuk PMDD bila digunakan selama lebih dari tiga siklus menstruasi belum dievaluasi.

Dosis dan cara pemberian

Cara pemberian

Secara oral

Aturan dosis

Cara Minum YAZ

Jika diminum dengan benar, angka kegagalan dengan kontrasepsi oral kombinasi sekitar 1% per tahun. Angka kegagalan bisa meningkat jika tablet lupa diminum atau tidak diminum dengan benar.

Tablet harus diminum setiap hari sesuai dengan petunjuk yang terdapat pada kemasan, pada waktu yang kira-kira sama, dengan sedikit air secukupnya. Tablet harus diminum setiap hari. Satu tablet diminum setiap hari selama 28 hari berturut-turut. Kemasan berikutnya dimulai pada hari setelah tablet terakhir dari kemasan sebelumnya. Perdarahan lucut biasanya terjadi pada hari ke 2-3 setelah dimulai tablet salut selaput bebas hormon berwarna putih dan tidak berhenti sebelum kemasan berikutnya mulai diminum.

Cara mulai minum YAZ

- Tidak menggunakan kontrasepsi hormonal (pada bulan sebelumnya)

Pemakaian tablet harus dimulai pada hari ke-1 dari siklus alami wanita (hari pertama menstruasi). Mulai pada hari ke 2-5 diperbolehkan, akan tetapi selama siklus pertama dianjurkan menggunakan kontrasepsi metode penghalang sebagai tambahan selama 7 hari pertama minum tablet.

- Pindah dari kontrasepsi hormonal kombinasi (kontrasepsi oral kombinasi/ KOK), cincin vagina, atau patch (toreh) transdermal

YAZ sebaiknya dimulai pada hari setelah tablet terakhir yang mengandung hormon dari KOK sebelumnya, selambat-lambatnya pada hari setelah masa bebas tablet atau masa minum tablet bebas hormon dari KOK sebelumnya. Jika pasien menggunakan cincin vagina atau patch (toreh) transdermal, YAZ mulai diminum pada hari dilepasnya cincin atau patch, dan paling lambat ketika tiba jadwal untuk aplikasi alat berikutnya.

- Pindah dari metode progestogen saja (minipil, suntik, implan) atau dari sistem intrauterin (IUS) yang melepaskan progestogen

Pasien dapat berpindah dari metode minipil kapan saja (pada hari pelepasan alat untuk perpindahan dari implant atau IUS, pada hari penyuntikan berikutnya untuk perpindahan dari suntikan), tetapi sebaiknya untuk semua keadaan tersebut dianjurkan untuk menggunakan kontrasepsi metode penghalang selama 7 hari pertama minum tablet.

- Setelah keguguran trimester pertama.

Pasien boleh segera menggunakannya. Jika hal itu dilakukan dia tidak perlu menggunakan kontrasepsi tambahan.

- Setelah melahirkan atau setelah keguguran trimester kedua

Untuk ibu menyusui, lihat 'Kehamilan dan menyusui'.

Pasien dianjurkan untuk mulai pada hari ke 21-28 setelah melahirkan atau setelah keguguran pada trimester kedua. Jika dimulai setelah itu, pasien dianjurkan menggunakan kontrasepsi metode penghalang tambahan selama 7 hari pertama setelah tablet diminum. Akan tetapi jika sudah melakukan hubungan seks, kehamilan harus dipastikan tidak terjadi sebelum penggunaan KOK dimulai atau pasien harus menunggu sampai masa menstruasinya yang pertama.

Penanganan lupa minum tablet

Tablet salut selaput bebas hormon berwarna putih boleh diabaikan, tetapi harus dibuang supaya tidak memperpanjang fase minum tablet bebas hormon berwarna putih tanpa sengaja. Saran berikutnya hanya berlaku jika lupa minum tablet salut selaput mengandung hormon berwarna merah muda.

Jika lupa minum tablet mengandung hormon **kurang dari 24 jam**, daya perlindungan kontrasepsinya tidak berkurang. Tablet harus segera diminum setelah pasien ingat dan tablet berikutnya kembali diminum pada waktu biasa.

Jika lupa minum tablet mengandung hormon **lebih dari 24 jam**, daya perlindungan kontrasepsinya mungkin berkurang.

Penanganan lupa minum tablet dapat mengikuti dua aturan dasar berikut ini:

1. Pemakaian tablet tidak boleh dihentikan lebih dari 7 hari (perlu diperhatikan bahwa interval tablet bebas hormon yang dianjurkan adalah 4 hari) .
2. 7 hari pemakaian tablet mengandung hormon yang terus menerus diperlukan untuk mendapatkan penekanan yang memadai pada sumbu hipotalamus-pituitari-indung telur.

Dengan demikian, saran berikut dapat diberikan dalam praktek sehari-hari:

• Hari ke 1-7

Pasien harus segera minum tablet yang terlupa, meskipun berarti minum dua tablet secara bersamaan. Tablet berikutnya diminum seperti biasa. Sebagai tambahan, supaya digunakan kontrasepsi metode penghalang seperti kondom selama 7 hari berikutnya. Jika terjadi hubungan seks dalam masa 7 hari sebelumnya, kemungkinan terjadinya kehamilan harus dipertimbangkan. Makin banyak tablet yang terlupa dan makin dekat terlupanya ke masa minum tablet salut selaput bebas hormon berwarna putih, makin tinggi risiko terjadinya kehamilan.

• Hari ke 8-14

Pasien harus segera minum tablet yang terlupa, meskipun berarti minum dua tablet secara bersamaan. Tablet berikutnya diminum pada waktu biasa. Jika pasien tersebut sudah minum tabletnya secara benar dalam masa 7 hari sebelum tablet yang terlupa, tidak perlu menggunakan kontrasepsi tambahan. Tetapi, kalau bukan demikian yang terjadi, atau jika dia lupa minum lebih dari 1 tablet, pasien dianjurkan untuk menggunakan kontrasepsi tambahan selama 7 hari.

• Hari ke 15-24

Risiko berkurangnya efektifitas sangat nyata karena makin mendekatnya masa minum tablet salut selaput bebas hormon berwarna putih. Walaupun demikian, dengan mengatur jadwal minum tablet, berkurangnya perlindungan kontrasepsi dapat dicegah. Dengan mengikuti salah satu dari dua pilihan berikut, tidak perlu menggunakan kontrasepsi tambahan, asalkan dalam masa 7 hari sebelum tablet yang terlupa pertama sudah diminum dengan benar. Jika tidak demikian, pasien dianjurkan agar mengikuti pilihan pertama dari dua pilihan berikut ini dan untuk menggunakan pencegahan tambahan untuk masa 7 hari berikutnya.

1. Pasien harus minum tablet yang terlupa segera setelah dia mengingatnya, walaupun ini berarti harus minum dua tablet secara bersamaan. Tablet selanjutnya diminum seperti biasa sampai tablet salut selaput berwarna merah muda habis. 4 tablet salut selaput bebas hormon berwarna putih harus dibuang. Kemasan berikutnya harus segera diminum. Pasien tidak akan mengalami perdarahan lutut sampai tablet salut selaput mengandung hormon berwarna merah muda pada kemasan kedua habis, tetapi mungkin mengalami perdarahan bercak atau perdarahan antar siklus.
2. Pasien dapat juga dianjurkan untuk menghentikan minum tablet salut selaput berwarna merah muda dari kemasan yang sekarang. Kemudian melakukan masa bebas tablet sampai 4 hari, termasuk hari dimana dia lupa minum tablet, dan kemudian dilanjutkan dengan kemasan berikutnya.

Jika pasien lupa minum tablet dan setelah itu tidak mengalami perdarahan lutut pada masa minum tablet salut selaput bebas hormon berwarna putih, kemungkinan terjadinya kehamilan harus dipertimbangkan.

Saran pada kasus gangguan lambung

Pada kasus gangguan lambung parah, absorpsi mungkin tidak sempurna dan sebaiknya digunakan alat kontrasepsi tambahan.

Jika terjadi muntah–muntah dalam waktu 3-4 jam setelah minum tablet salut selaput mengandung hormon berwarna merah muda, anjuran mengenai lupa minum tablet pada bagian penanganan lupa minum tablet dapat diberlakukan. Jika pasien tidak mau merubah jadwal minum tabletnya yang normal, dia harus minum tablet tambahan yang diperlukan dari kemasan lain.

Cara menggeser atau menunda menstruasi

Untuk menunda menstruasi, pasien harus meneruskan dengan kemasan YAZ lainnya tanpa minum tablet salut selaput bebas hormon berwarna putih dari kemasan yang sekarang. Penundaan dapat dilakukan selama mungkin sampai tablet salut selaput berwarna merah muda terakhir dari kemasan kedua. Selama penundaan, pasien dapat mengalami perdarahan antar siklus atau perdarahan bercak. Penggunaan YAZ secara teratur kemudian diteruskan setelah fase tablet bebas hormon berwarna putih.

Untuk menggeser menstruasi ke hari lain, pasien dianjurkan untuk memperpendek fase tablet salut selaput bebas hormon berwarna putih selama yang diinginkannya. Semakin pendek interval, maka semakin besar kemungkinan pasien tidak akan mengalami perdarahan lucut dan akan mengalami perdarahan antar siklus atau perdarahan bercak selama menggunakan kemasan kedua (selama penundaan yang diinginkan).

Informasi tambahan untuk populasi khusus

Pasien Geriatri

Tidak diperuntukkan. Yaz tidak diindikasikan setelah menopause

Pasien dengan gangguan hati

Yaz dikontraindikasikan pada wanita dengan penyakit hati parah. Lihat pada bagian 'Kontraindikasi' dan 'Sifat Farmakokinetik'

Pasien dengan gangguan ginjal

Yaz dikontraindikasikan pada wanita dengan insuffisiensi ginjal parah dan gagal ginjal akut. Lihat bagian 'Kontraindikasi' dan 'Sifat Farmakokinetik'

Overdosis

Sampai sekarang belum ada pengalaman klinis tentang overdosis YAZ pada tablet salut selaput mengandung hormon berwarna merah muda. Tidak ada laporan mengenai efek samping yang serius akibat overdosis dalam studi-studi preklinis. Berdasarkan pengalaman umum dengan KOK kombinasi, gejala-gejala yang mungkin terjadi pada overdosis tablet mengandung hormon adalah: mual, muntah, dan perdarahan lucut. Tidak ada obat penangkal dan pengobatannya bersifat simptomatis.

Efek terhadap kemampuan mengemudi atau menjalankan mesin

Tidak ada studi untuk efek terhadap kemampuan mengemudi dan menjalankan mesin. Tidak terdapat efek terhadap kemampuan mengemudi dan menjalankan mesin yang diamati pada pengguna KOK.

Efek yang tidak diinginkan

Ringkasan profil keamanan

Reaksi tidak diinginkan yang paling sering dilaporkan dengan Yaz bila digunakan sebagai kontrasepsi oral adalah mual, nyeri payudara, perdarahan tidak teratur dan pendarahan saluran kelamin yang tidak diketahui. Efek samping tersebut terjadi pada $\geq 3\%$ dari pengguna. Reaksi buruk yang paling sering dilaporkan dengan Yaz bila digunakan untuk pengobatan PMDD pada wanita memilih untuk menggunakan kontrasepsi oral adalah mual, nyeri payudara, dan pendarahan uterus yang tidak teratur. Efek samping tersebut terjadi pada $>10\%$ dari pengguna.

Efek samping yang serius adalah tromboemboli arteri dan vena.

Tabulasi ringkasan efek samping

Frekuensi ADR dilaporkan dalam uji klinis dengan Yaz sebagai kontrasepsi oral, serta Yaz dalam pengobatan gejala PMDD pada wanita yang memilih untuk menggunakan kontrasepsi oral (N = 289) yang disimpulkan dalam tabel di bawah ini. Dalam setiap pengelompokan frekuensi, ADR ditunjukkan dalam rangka penurunan tingkat keseriusan. Frekuensi yang didefinisikan adalah sering ($\geq 1/100$ dan $<1/10$), tidak sering ($\geq 1/1000$ dan $<1/100$) dan jarang ($\geq 1/10.000$ dan $<1/1000$). ADR tambahan diidentifikasi hanya selama survey paska pemasaran, dan frekuensi yang tidak dapat diperkirakan dicantumkan sebagai 'tidak diketahui'.

Kelas Sistem Organ (MedDRA versi 12.1)	Sering	Tidak sering	Jarang	Tidak diketahui
Gangguan psikiatri	Emosi labil, Depresi/mood depresi	Hilangnya atau penurunan libido ^b		
Gangguan sistem saraf	Migren, Sakit kepala			

Kelas Sistem Organ (MedDRA versi 12.1)	Sering	Tidak sering	Jarang	Tidak diketahui
Gangguan vaskular			Tromboembolik vena dan arteri*	
Gangguan saluran pencernaan	Mual ^a	Sakit perut Muntah Diare		
Gangguan kulit dan jaringan subkutan				Eritema multiform
Gangguan sistem reproduksi dan payudara	Nyeri payudara ^a , Pendarahan tidak teratur ^a , pendarahan saluran kelamin yang tidak diketahui.			
Investigasi		Berat badan meningkat	Berat badan menurun	
Kelainan mata			Intoleransi kontak mata	
Gangguan metabolisme dan nutrisi			Nafsu makan bertambah Anoreksia Hiperkalemia Hiponatremia	

Efek samping dalam studi klinis terdapat pada istilah MedDRA (versi 12.1). Istilah MedDRA yang berbeda-beda merupakan fenomena medis yang sama yang dikelompokkan bersama sebagai reaksi samping tunggal untuk menghindari melemahkan atau menutupi efek yang sebenarnya.

* - Perkiraan frekuensi, dari studi epidemiologi yang meliputi sekelompok kontrasepsi oral kombinasi.

Frekuensi dibatasi hingga sangat jarang.

- Kejadian tromboembolik vena dan arteri seperti pada istilah kedokteran: oklusi vena perifer dalam, trombosis dan emboli/oklusi vaskular paru, trombosis, emboli dan infark/infark miokard/infark serebral dan stroke yang tidak ditentukan sebagai hemorrhagia.

^a Kejadian pada trial untuk PMDD yang merupakan sangat sering >10/100

^b Kejadian pada trial untuk PMDD yang merupakan sering $\geq 1/100$

Untuk kejadian tromboemboli vena dan arteri serta migrain dapat dilihat pula pada bagian 'Kontraindikasi', dan 'Peringatan dan perhatian khusus penggunaan'.

Deskripsi efek samping

Efek samping dengan frekuensi sangat rendah atau dengan waktu mulai gejala yang tertunda dianggap berkaitan dengan kontrasepsi oral kombinasi seperti yang tercantum dibawah ini (lihat pula pada Bagian 'Kontraindikasi' dan 'Peringatan dan perhatian khusus penggunaan').

Tumor

- Frekuensi diagnosis kanker payudara sangat sedikit meningkat dikalangan pengguna kontrasepsi oral. Seperti kanker payudara yang jarang terjadi pada wanita di bawah usia 40 tahun, yang merupakan jumlah kecil dalam hubungannya dengan risiko kanker payudara secara keseluruhan. Penyebab dengan menggunakan COC tidak dapat diketahui.
- Tumor hati (jinak dan ganas)

Kondisi lainnya

- Eritema nodosum
- Wanita dengan hipertrigliseridemia (peningkatan risiko pankreatitis saat menggunakan KOK)
- Hipertensi
- Kejadian atau menurunnya kondisi yang sama dengan menggunakan KOK tidaklah konklusif : penyakit kuning dan atau pruritus terkait dengan kolestasis, pembentukan batu empedu, porfiri, lupus eritematosus sistemik, sindrom hemolitik uremik, chorea sydenham's, herpes gestationis, kehilangan pendengaran yang terkait otosklerosis.
- Pada wanita dengan angioedema herediter estrogen eksogen dapat menyebabkan atau memperburuk gejala angioedema.

- Gangguan fungsi hati
- Perubahan toleransi glukosa atau efek pada resistensi insulin perifer
- Penyakit Crohn, kolitis ulseratif
- Kloasma
- Hipersensitifitas (termasuk gejala seperti ruam, urtikaria)

Interaksi

Perdarahan antar siklus dan atau kegagalan kontrasepsi dapat disebabkan dari interaksi obat lain (pemicu enzim) dengan kontrasepsi oral (lihat bagian 'Interaksi dengan obat lain dan bentuk interaksi lain')

Kontraindikasi

Kontrasepsi oral kombinasi (KOK) tidak boleh digunakan jika ada kondisi-kondisi di bawah ini. Jika kondisi tersebut terjadi pertama kali sejak menggunakan KOK, obat harus segera dihentikan.

- Mengidap atau memiliki riwayat trombosis/tromboemboli vena atau arteri (misal trombosis vena dalam, emboli paru, infark miokard) atau serangan pada pembuluh darah otak.
- Mengidap atau memiliki riwayat prodromi trombosis (misal serangan iskemik sementara, angina pectoris).
- Adanya risiko tinggi trombosis vena atau arteri (lihat 'Peringatan dan perhatian khusus penggunaan').
- Memiliki riwayat migren dengan gejala-gejala neurologis fokal.
- Diabetes mellitus dengan kelainan vaskular.
- Pankreatitis atau riwayat pankreatitis jika terkait dengan hipertrigliseridemia berat.
- Penyakit hati yang parah selama fungsi hati belum kembali normal.
- Penggunaan produk medis antiviral kerja-langsung yang mengandung ombitasvir, paritaprevir, atau dasabuvir, dan kombinasinya (lihat 'Interaksi dengan obat lain dan bentuk interaksi lain')
- Insufisiensi ginjal berat atau gagal ginjal akut
- Mengidap atau memiliki riwayat tumor hati (jinak maupun ganas).
- Diketahui atau diduga adanya keganasan yang dipengaruhi oleh hormon seks (misal pada organ kelamin atau payudara).
- Pendarahan vagina yang tidak terdiagnosa.
- Diketahui atau diduga hamil.
- Diketahui atau diduga kanker payudara
- Kanker endometrium atau neoplasia yang diketahui atau diduga tergantung estrogen.
- Hipertensi berat
- Penyakit kuning kolestatik akibat kehamilan atau penyakit kuning karena pemakaian pil kontrasepsi sebelumnya
- Perokok berat (≥ 15 batang per hari) dan usia diatas 35 tahun
- Hipersensitif terhadap zat aktif atau zat tambahan.

Interaksi dengan obat lain dan bentuk interaksi lain

Catatan : Informasi mengenai pengobatan lain yang digunakan bersamaan harus dikonsultasikan untuk mengidentifikasi kemungkinan interaksi

Efek obat lain terhadap Yaz

Interaksi dapat terjadi dengan obat-obatan yang menginduksi enzim-enzim mikrosomal yang dapat meningkatkan klirens hormon seks dan mungkin menyebabkan perdarahan antar siklus dan/atau kegagalan kontrasepsi.

Induksi enzim telah dapat diobservasi setelah penggunaan selama beberapa hari. Induksi enzim maksimal secara umum terlihat dalam beberapa minggu. Setelah penghentian penggunaan induksi enzim masih dapat berlangsung selama 4 minggu.

Wanita yang sedang menggunakan obat tersebut diatas untuk sementara harus menggunakan kontrasepsi metode penghalang sebagai tambahan pada penggunaan KOK atau menggunakan cara kontrasepsi lain. Metode penghalang harus digunakan selama obat tersebut diberikan dan selama 28 hari setelah berhenti. Jika periode penggunaan kontrasepsi metode penghalang dimulai saat sudah melewati tablet salut selaput mengandung hormon berwarna merah muda yang terakhir dari kemasan KOK, tablet salut selaput bebas hormon berwarna putih boleh diabaikan dan KOK kemasan berikutnya dapat dimulai.

Zat-zat yang dapat meningkatkan klirens KOK (berkurangnya efikasi KOK melalui induksi enzim), seperti:

Penitoin, barbiturat, primidon, karbamazepin, rifampisin, dan juga mungkin oxcarbazepin, topiramat, felbamat, griseofulvin dan produk-produk mengandung St. John's wort.

Antibiotik (mengganggu sirkulasi enterohepatik): Beberapa laporan klinis menunjukkan sirkulasi enterohepatik estrogen dapat berkurang jika diberikan bersama antibiotik tertentu yang dapat mengurangi kadar etinilestradiol (seperti penisilin, tetrasiklin).

Zat-zat yang memiliki efek pada klirens KOK seperti:

Ketika pemberian dengan KOK, beberapa inhibitor HIV/HCV protease dan inhibitor transkriptase *reverse* non-nukleosida dapat meningkatkan atau menurunkan konsentrasi plasma estrogen atau progestin. Perubahan tersebut terkait secara klinis pada beberapa kasus.

Zat-zat yang dapat menurunkan klirens KOK (penghambat enzim):

Inhibitor yang kuat dan sedang CYP3A4 seperti antijamur golongan *azole* (mis. Itrakonazol, vorikonazol, flukonazol), verapamil, makrolida (mis. klaritromisin, eritromisin), diltiazem, dan jus jeruk bali dapat meningkatkan konsentrasi plasma estrogen atau progestin atau keduanya.

Pada studi dosis berganda kombinasi drospirenon (3 mg/hr) / etinilestradiol (0,02 mg/hr), pemberian bersama inhibitor yang kuat CYP3A4 ketokonazol selama 10 hari meningkatkan AUC (0-24 jam) drospirenon dan etinilestradiol masing-masing sebesar 2,68 kali lipat (90% *confidence interval* (CI): 2,44; 2,95) dan 1,40 kali lipat (90%CI: 1,31; 1,49).

Etoricoxib dosis 60 sampai 120 mg/hari memperlihatkan peningkatan konsentrasi plasma etinilestradiol 1,4 sampai 1,6 kali lipat, ketika diberikan secara bersamaan dengan kombinasi hormonal kontrasepsi yang mengandung 0,035 mg etinilestradiol.

Efek KOK terhadap obat lain

KOK dapat mempengaruhi metabolisme obat-obat tertentu sehingga kadar plasma dan kadar jaringan bisa meningkat (mis. siklosporin) atau menurun (mis. lamotrigin).

Secara *in vitro*, drospirenon dapat menghambat lemah hingga sedang enzim sitokrom P450 CYP1A1, CYP2C9, CYP2C19 dan CYP3A4.

Berdasarkan studi interaksi *in vivo* pada sukarelawan wanita yang diberi omeprazol, simvastatin atau midazolam sebagai substrat penanda, tidak terjadi interaksi klinis yang relevan pada drospirenon dosis 3 mg dengan obat-obat lain yang metabolismenya dimediasi oleh enzim sitokrom P450.

Secara *in vitro*, etinilestradiol adalah inhibitor reversibel dari CYP2C19, CYP1A1 dan CYP1A2 seperti mekanisme inhibitor CYP3A4 / 5, CYP2C8, dan CYP2J2. Didalam studi klinis, pemberian kontrasepsi hormonal mengandung etinilestradiol tidak menyebabkan kenaikan konsentrasi plasma substrat CYP3A4 (misalnya midazolam) sedangkan konsentrasi substrat CYP1A2 dapat meningkat lemah (misalnya teofilin) atau sedang (misalnya melatonin dan tizanidine).

Interaksi Farmakodinamik

Penggunaan secara bersama produk medis yang mengandung etinilestradiol dengan produk medis antiviral kerja-langsung yang mengandung ombitasvir, paritaprevir, atau dasabuvir, dan kombinasinya telah memperlihatkan hubungan dengan peningkatan level ALT lebih dari 20 kali di atas nilai normal pada subyek wanita yang sehat dan wanita yang terinfeksi HCV (lihat 'Kontraindikasi')

Bentuk-bentuk Interaksi Lain

Serum kalium

Secara teoritis terdapat potensi dalam meningkatkan serum kalium pada pasien yang mendapat YAZ tablet salut selaput mengandung hormon berwarna merah muda dengan obat-obat yang meningkatkan kadar serum kalium. Obat-obat tersebut antara lain antagonis reseptor angiotensin-II, diuretik penahan kalium dan antagonis aldosteron. Tetapi dalam studi yang menilai interaksi drospirenon (kombinasi dengan estradiol) dengan ACE-inhibitor atau indometasin, secara klinis dan statistik tidak terlihat perbedaan yang signifikan dalam kadar serum kalium.

• *Tes Laboratorium*

Pemakaian kontrasepsi steroid dapat mempengaruhi hasil tes laboratorium tertentu, termasuk parameter biokimia fungsi hati, tiroid, fungsi ginjal dan anak ginjal, kadar plasma (sifat pembawa) protein, misal globulin pengikat kortikosteroid dan fraksi lipid/lipoprotein, parameter metabolisme karbohidrat serta parameter koagulasi dan fibrinolisis. Perubahan biasanya masih berada dalam rentang laboratorium yang normal.

Drospirenon meningkatkan aktivitas plasma renin dan plasma aldosteron dipicu oleh aktivitas antimineralokortikoid ringan.

Peringatan dan perhatian khusus penggunaan

Peringatan

Jika ada kondisi/faktor risiko berikut, manfaat dari penggunaan KOK harus dipertimbangkan terhadap kemungkinan adanya risiko pada pasien dan didiskusikan dengan pasien sebelum ia memutuskan untuk mulai menggunakannya. Dalam hal bertambahnya, memburuknya atau kemunculan pertama dari kondisi atau faktor risiko berikut, pasien harus segera menghubungi dokternya. Dokter selanjutnya akan menentukan apakah KOK harus dihentikan.

Gangguan peredaran darah

Studi epidemiologis telah menunjukkan kaitan antara penggunaan KOK dan peningkatan risiko trombotik dan tromboemboli arteri dan vena seperti infark miokard, trombotik vena dalam, emboli paru, dan serangan pembuluh darah otak. Kasus-kasus ini jarang sekali terjadi.

Risiko VTE paling tinggi terjadi pada tahun pertama penggunaan KOK. Peningkatan risiko terjadi pada saat awal atau mulai menggunakan KOK kembali (setelah 4 minggu atau interval yang lebih panjang) dengan menggunakan KOK yang sama atau berbeda. Data dari Studi *Cohort* besar prospektif pada 3 kelompok memperlihatkan bahwa peningkatan risiko terjadi selama 3 bulan pertama.

Secara keseluruhan risiko tromboemboli vena (VTE) pada pengguna KOK yang mengandung estrogen dosis rendah (<50 µg etinilestradiol) adalah dua sampai tiga kali lebih besar dibandingkan bukan pengguna KOK yang tidak hamil dan masih sangat rendah risikonya dalam kaitannya dengan kehamilan dan melahirkan.

VTE dapat mengancam jiwa atau mungkin berakibat fatal (pada 1-2% dari kasus yang terjadi).

Tromboemboli vena (VTE), bermanifestasi sebagai trombotik vena dalam dan/atau emboli paru, yang dapat terjadi selama penggunaan semua KOK.

Jarang sekali, trombotik dilaporkan terjadi pada pembuluh darah lain misalnya heparik, mesenterik, ginjal, vena dan arteri serebral atau retina pada pengguna KOK.

Gejala-gejala trombotik vena dalam (DVT) dapat berupa: pembengkakan tungkai unilateral atau sepanjang vena pada tungkai, nyeri atau bengkak pada kaki ketika berdiri atau berjalan, rasa panas pada kaki yang terserang, kulit pada kaki berwarna merah atau pucat.

Gejala-gejala emboli paru (PE) dapat berupa: nafas pendek atau sesak nafas mendadak, batuk mendadak yang disertai darah, nyeri dada disertai peningkatan nafas yang dalam, cemas, sakit kepala berat atau pusing, denyut jantung kencang atau tidak teratur. Beberapa dari gejala tersebut (misal nafas pendek, batuk) tidak spesifik dan dapat diartikan sebagai gejala yang umum dan tidak parah (seperti infeksi saluran pernafasan).

Serangan tromboembolik arteri berupa serangan pembuluh darah otak, oklusi vaskular atau infark miokard.

Gejala serangan pembuluh darah otak dapat berupa: kesemutan atau lemah pada wajah, lengan atau kaki mendadak, terutama pada satu sisi bagian tubuh, mendadak bingung, susah berbicara atau mengerti, gangguan penglihatan sebagian atau seluruhnya, susah berjalan, pusing, berkurang keseimbangan atau koordinasi, mendadak sakit kepala yang tiba-tiba, parah, atau berkepanjangan tanpa diketahui penyebabnya, hilangnya kesadaran atau pingsan. Gejala lain oklusi vaskular berupa: nyeri mendadak, bengkak, dan memar pada tangan dan kaki, sakit perut akut.

Gejala-gejala infark miokard dapat berupa: nyeri, kegelisahan, tekanan, atau rasa sesak pada dada, lengan atau bagian bawah tulang dada; sakit pada bagian punggung, rahang, tenggorokan, lengan, perut; kembung; gangguan pencernaan atau rasa sesak; berkepingan, mual, muntah atau pusing, rasa lemah cemas, sesak nafas, denyut jantung tidak teratur dan kencang.

Tromboemboli arteri dapat mengancam jiwa atau mungkin berakibat fatal.

Potensi peningkatan risiko trombotik yang sinergis harus dipertimbangkan pada wanita yang memiliki kombinasi faktor risiko atau memperlihatkan adanya keparahan yang lebih besar pada faktor risiko individu.

Peningkatan risiko ini mungkin lebih besar daripada risiko kumulatif yang sederhana pada faktor-faktor tersebut. Tidak diperbolehkan peresepan KOK pada kasus pengkajian manfaat risiko yang negatif (lihat "Kontraindikasi")

Risiko kejadian trombotik/tromboemboli vena atau arteri atau serangan pada pembuluh darah otak meningkat dengan:

- Usia;
- Kegemukan (indeks massa tubuh > 30 kg/m²);
- Riwayat keluarga yang positif (tromboemboli vena atau arteri pada saudara kandung dalam usia yang relatif muda). Jika diketahui atau diduga ada kecenderungan faktor keturunan, pasien harus dirujuk kepada dokter spesialis untuk mendapatkan saran sebelum memutuskan untuk menggunakan KOK.

- Lumpuh berkepanjangan, operasi besar, operasi pada kaki, atau trauma besar. Pada situasi tersebut KOK sebaiknya dihentikan (pada kasus pembedahan yang direncanakan, paling sedikit dihentikan empat minggu sebelumnya) dan tidak dimulai penggunaan KOK lagi selama dua minggu setelah remobilisasi sempurna.
- Merokok (perokok berat dan pertambahan usia lebih meningkatkan risiko, terutama pada wanita usia 35 tahun atau lebih)
- Dislipoproteinemia;
- Hipertensi;
- Migren;
- Penyakit katup jantung;
- Fibrilasi atrium;

Tidak ada kesepakatan tentang kemungkinan peranan dari varises pada vena dan tromboflebitis superfisial pada tromboembolisme vena.

Peningkatan risiko tromboembolisme pada puerperium harus dipertimbangkan (untuk informasi tentang kehamilan dan menyusui lihat bagian "Kehamilan dan Menyusui").

Kondisi medis lain yang terkait dengan gangguan peredaran darah termasuk diabetes mellitus, lupus eritematosus sistemik, sindrom hemolitik uremik, penyakit radang usus kronik (penyakit *Crohn* atau kolitis ulseratif) dan penyakit *sickle cell*.

Peningkatan frekuensi atau beratnya migren selama penggunaan KOK (mungkin gejala awal dari kasus kelainan pembuluh darah otak) dapat menjadi alasan untuk segera menghentikan KOK.

Faktor biokimia yang bisa menunjukkan kecenderungan bawaan atau kecenderungan untuk mengalami trombosis vena atau arteri termasuk resistensi Protein aktif C (APC), hiperhomosisteinemia, defisiensi antitrombin-III, defisiensi protein C, defisiensi protein S, antibodi antifosfolipid (antibodi antikardiolipin, antikoagulan lupus).

Dalam mempertimbangkan risiko/manfaat, dokter harus mempertimbangkan bahwa pengobatan tertentu dapat mengurangi risiko timbulnya trombosis dan risiko yang disebabkan oleh kehamilan lebih tinggi daripada yang disebabkan oleh pemakaian KOK dosis rendah (< 0,05 mg etinilestradiol).

Tumor

Faktor risiko terpenting untuk kanker mulut rahim adalah infeksi HPV yang menetap. Beberapa studi epidemiologi menunjukkan bahwa penggunaan KOK jangka panjang berperan dalam peningkatan risiko ini, tetapi masih terdapat kontroversi tentang pengaruh temuan ini pada efek-efek terkait, seperti skrining mulut rahim dan perilaku seksual, termasuk penggunaan kontrasepsi penghalang.

Suatu meta analisa dari 54 studi epidemiologi melaporkan bahwa terdapat sedikit peningkatan risiko relatif (RR = 1,24) kanker payudara pada pengguna KOK. Peningkatan risiko ini berkurang secara bertahap setelah 10 tahun menggunakan KOK. Karena kanker payudara jarang terjadi pada wanita usia di bawah 40 tahun, jumlah yang terdiagnosa kanker payudara pada pengguna atau pernah menggunakan KOK lebih kecil dibanding risiko keseluruhan kanker payudara. Studi-studi tersebut tidak dapat memberi bukti tentang penyebabnya. Pola peningkatan risiko ini mungkin karena diagnosis dini kanker payudara pada pengguna KOK, efek biologis dari KOK, atau keduanya. Secara klinis, diagnosis kanker payudara pada pengguna cenderung lebih rendah dibanding kanker yang terdiagnosa pada yang belum pernah menggunakan.

Pada kasus tumor hati yang jinak jarang, dan tumor hati yang ganas lebih jarang lagi dilaporkan pada pengguna KOK. Pada kasus tertentu, tumor-tumor tersebut menyebabkan perdarahan intra-abdominal yang membahayakan jiwa. Tumor hati harus dipertimbangkan pada diagnosa banding bila terdapat nyeri hebat pada perut bagian atas, pembengkakan hati, atau tanda-tanda perdarahan intra-abdominal pada wanita pengguna KOK.

Keganasan dapat mengancam jiwa atau mungkin berakibat fatal.

Kondisi-kondisi lainnya

Kemampuan ekskresi kalium terbatas pada pasien dengan insufisiensi ginjal. Dalam studi klinis, penggunaan drospirenon tidak menunjukkan pengaruh terhadap kadar serum kalium pada pasien dengan gangguan ginjal ringan atau sedang. Risiko hiperkalemia secara teoritis diperkirakan hanya pada pasien dengan gangguan ginjal yang sebelum pengobatan memiliki kadar kalium pada batas atas, dan menggunakan tambahan obat-obatan lain yang mengandung kalium.

Risiko pankreatitis dapat meningkat pada pasien dengan hipertrigliseridemia, atau dengan riwayat hipertrigliseridemia, yang menggunakan KOK.

Peningkatan tekanan darah walaupun sedikit pernah dilaporkan terjadi pada banyak pasien yang menggunakan KOK, secara klinis peningkatan ini jarang terjadi. Efek antimineralokortikoid dari drospirenon dapat melawan peningkatan tekanan darah yang dipicu oleh etinilestradiol pada wanita dengan tekanan darah normal yang menggunakan kontrasepsi oral kombinasi. Tetapi jika terjadi kenaikan tekanan darah yang signifikan selama penggunaan KOK, penting bagi dokter untuk

menghentikan KOK dan mengobati hipertensinya. Jika dianggap memadai, KOK dapat diberikan lagi setelah tekanan darah normal kembali dengan penggunaan obat antihipertensi.

Kondisi-kondisi berikut pernah dilaporkan terjadi atau memburuk baik pada kehamilan maupun penggunaan KOK, tetapi bukti keterkaitannya dengan penggunaan KOK tidak meyakinkan: ikterus dan/atau pruritus terkait kolestasis; pembentukan batu empedu; porfiria; lupus eritematosus sistemik; sindrom hemolitik uremik; Sydenham's chorea; herpes gestationis; gangguan pendengaran karena otosklerosis.

Pasien dengan angioedema herediter, estrogen eksogen dapat memicu atau memperberat gejala-gejala angioedema.

Penggunaan KOK harus dihentikan pada gangguan fungsi hati akut atau kronik sampai fungsi hati kembali normal. KOK juga harus dihentikan jika terjadi kekambuhan ikterus kolestatik selama kehamilan atau penggunaan hormon seks sebelumnya.

Meski KOK dapat mempengaruhi resistensi insulin perifer dan toleransi glukosa, regimen terapi biasanya tidak perlu diubah pada pasien diabetes yang menggunakan KOK dosis rendah (mengandung <0,05 mg etinilestradiol). Tetapi wanita penderita diabetes harus dimonitor secara ketat jika menggunakan KOK.

Penyakit *Crohn* dan kolitis ulseratif pernah dikaitkan dengan penggunaan KOK.

Kadang kala kloasma bisa terjadi, terutama pada wanita dengan riwayat kloasma gravidarum. Pasien dengan kecenderungan kloasma harus menghindari paparan sinar matahari atau sinar ultraviolet ketika menggunakan KOK.

Berbagai studi epidemiologi melaporkan adanya risiko kanker ovarium, endometrium, serviks, dan payudara pada wanita yang menggunakan kontrasepsi oral kombinasi. Terdapat bukti bahwa kontrasepsi oral kombinasi menawarkan perlindungan terhadap kanker ovarium dan endometrium.

Wanita usia diatas 35 tahun tidak diperbolehkan merokok jika mendapat kontrasepsi hormonal (terdapat peningkatan risiko relatif tromboembolisme, khususnya trombosis arteri, pada wanita yang merokok).

Faktor risiko penting lain untuk kanker payudara pada pengguna KOK adalah usia pasien ketika menghentikan KOK. Makin tinggi usia ketika berhenti, makin banyak kanker payudara yang didiagnosa. Lama pemakaian tidaklah penting dan risiko tersebut akan hilang secara berangsur-angsur dalam 10 tahun setelah KOK dihentikan.

Kemungkinan peningkatan risiko kanker payudara harus didiskusikan dengan pengguna dan dipertimbangkan terhadap manfaat KOK yang menawarkan bukti proteksi terhadap risiko kanker-kanker lain (mis. kanker ovarium dan kanker endometrium)

Tidak dapat diabaikan kemungkinan memburuknya penyakit kronis tertentu selama penggunaan kontrasepsi oral kombinasi.

Setiap tablet salut selaput berwarna merah muda pada produk ini yang mengandung 46 mg laktosa setiap tabletnya, setiap tablet salut selaput berwarna putih mengandung 50 mg. Pasien dengan riwayat intoleransi galaktosa, defisiensi *Lapp* /*lactase* atau malabsorpsi glukosa-galaktosa yang diet bebas laktosa harus mempertimbangkan jumlah laktosa tersebut.

Pemeriksaan/konsultasi medis

Riwayat medis dan pemeriksaan fisik menyeluruh harus dilakukan sebelum memulai atau mengulang penggunaan KOK, dipandu oleh kontraindikasi dan peringatan serta diulang secara periodik. Evaluasi medis secara berkala juga penting karena kontraindikasi (mis. serangan iskemik sementara, dsb.) atau faktor risiko (mis. riwayat trombosis vena atau arteri dalam keluarga) dapat terjadi untuk pertama kalinya ketika menggunakan KOK. Frekuensi dan sifat pemeriksaan harus didasarkan pada panduan praktis yang berlaku dan disesuaikan dengan kondisi pasien, tetapi biasanya mencakup pemeriksaan tekanan darah, payudara, rongga perut dan organ panggul termasuk sitologi serviks.

Pasien harus diberitahu bahwa kontrasepsi oral tidak memberikan perlindungan terhadap infeksi HIV (AIDS) dan penyakit-penyakit menular seksual lainnya.

Penurunan efikasi

Efikasi KOK dapat berkurang, jika tablet salut selaput mengandung hormon berwarna merah muda lupa diminum (bagian 'Penanganan lupa minum tablet'), gangguan saluran pencernaan (bagian 'Saran pada kasus gangguan lambung') selama minum tablet salut selaput mengandung hormon berwarna merah muda, atau diminum bersama obat lain (bagian 'Interaksi dengan obat lain dan bentuk interaksi lain').

Penurunan kontrol siklus haid

Pada semua KOK, haid tidak teratur (perdarahan bercak atau perdarahan antar siklus) dapat terjadi, terutama dalam bulan pertama penggunaan. Karena itu, evaluasi haid tidak teratur hanya bermakna setelah interval adaptasi sekitar tiga siklus haid.

Jika haid tidak teratur bertahan atau terjadi setelah siklus haid yang teratur sebelumnya, perlu dipertimbangkan penyebab non-hormonal dan dilakukan tindakan diagnostik yang memadai untuk menghindari adanya keganasan atau kehamilan. Tindakan ini dapat berupa kuretase.

Pada sebagian wanita, haid mungkin tidak terjadi selama fase tablet salut selaput bebas hormon berwarna putih. Jika KOK diminum sesuai petunjuk yang diterangkan dalam bagian 'Dosis dan cara pemberian', pasien tersebut kemungkinan tidak hamil. Tetapi jika KOK tidak diminum dengan benar sebelum perdarahan lucut berhenti sebanyak satu atau dua kali, kemungkinan hamil harus dipastikan tidak terjadi sebelum penggunaan KOK diteruskan.

Kehamilan dan Menyusui

Kehamilan

YAZ tidak boleh diberikan selama kehamilan. Jika kehamilan terjadi sewaktu pemberian YAZ, obat harus segera dihentikan. Tetapi studi-studi epidemiologi ekstensif tidak menunjukkan peningkatan risiko cacat lahir pada anak-anak yang dilahirkan oleh ibu yang sebelum hamil menggunakan KOK, atau efek teratogenik jika KOK diminum tanpa sengaja pada awal dari kehamilan.

Data tentang penggunaan YAZ selama kehamilan sangat terbatas untuk mengambil kesimpulan tentang efek negatif YAZ terhadap kehamilan, kesehatan janin atau kelahiran bayi. Sampai sekarang belum ada data epidemiologi yang relevan.

Laktasi

Laktasi dapat dipengaruhi oleh KOK karena dapat mengurangi kuantitas dan mengubah komposisi dari ASI. Karena itu, penggunaan KOK biasanya tidak dianjurkan sampai bayi benar-benar disapih oleh ibu yang menyusui. Sedikit kontrasepsi steroid dan/atau metabolitnya diekskresi ke dalam ASI.

Kemasan

Dus, kemasan blister berisi 28 tablet
Reg. No.: DK10868204317A1

Penyimpanan

Simpan semua obat dengan baik dan jauhkan dari jangkauan anak-anak.
Jangan disimpan di atas suhu 30°C

Harus dengan resep dokter

Diproduksi oleh:
Bayer Weimar GmbH und Co. KG, Weimar – Jerman
untuk Bayer AG, Berlin – Jerman

Diimpor oleh:
PT. Bayer Indonesia,
Depok – Indonesia