

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Yarina, 3000 µg/30 µg õhukese polümeerikattega tabletid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 3000 µg drospirenooni ja 30 µg etüüülöstradioli.

INN. *Drospirenonum, ethinylestradiolum.*

Teadaolevat toimet omav abiaine: 46 mg laktoosi (48,17 mg laktoosmonohüdraadina).

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Õhukese polümeerikattega tablett.

Helekollased ümmargused kaksikkumerad tabletid, mille ühele küljele on korrapärase kuusnurga sisse pressitud tähed "DO".

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Raseduse vältimine.

Yarina väljakirjutamisel tuleb võtta arvesse konkreetsel naisel käesoleval hetkel esinevaid riskifaktoreid, eriti venoosse trombembolia (VTE) riskifaktoreid ning VTE riski selle ravimiga, võrreldes teiste kombineeritud hormonaalsete kontratseptiividega (vt lõigud 4.3 ja 4.4).

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Manustamisviis

Suukaudne.

Annustamine

Kuidas Yarina't võtta

Tablette tuleb võtta iga päev enam-vähem samal kellaajal, vajadusel koos vähese koguse veega, blisterpakendil näidatud järjekorras. 21 järjestikusel päeval võetakse iga päev üks tablett. Enne iga järgneva pakendiga alustamist tuleb pidada 7-päevane tabletivaba intervall, mille jooksul esineb tavaliselt menstruatsioonitaoline vereeritus. See algab tavaliselt 2...3. päeval pärast viimase tableti võtmist ning ei pruugi lõppeda enne järgmise pakendi alustamist.

Kuidas alustada Yarina võtmist

- Kui eelmisel kuul pole hormonaalset kontratseptsiooni kasutatud Tablettide võtmist tuleb alustada menstruatsioonitsükli esimesel päeval (st päeval, kui algab veritsus).

- Üleminek kombineeritud hormonaalselt kontratseptiivilt (kombineeritud suukaudne kontratseptiiv (KSK), tuperõngas või transdermaalne plaaster)
Eelistatult tuleb Yarina võtmist alustada eelnevalt kasutatud KSK viimase toimeainet sisaldava tableti võtmisele järgneval päeval, kuid hiljemalt eelneva KSK tabletivaba perioodi või platseebotablettide järgsel päeval. Tuperõnga või transdermaalse plaastri kasutamise korral tuleb Yarina võtmist alustada eelistatavalt vahendi eemaldamise päeval, kuid hiljemalt siis, kui oleks pidanud toimuma järgmine manustamine.

- Üleminek ainult gestageeni sisaldavalt meetodilt (ainult gestageeni sisaldavad rasestumisvastased tabletid e „pillid“, süst või implantaat) või gestageeni vabastavalt emakasiseselt vahendilt

Naine võib ainult gestageeni sisaldavalt rasestumisvastaselt tabletilt Yarina'le ümber lülituda ükskõik millisel päeval (implantaadi või emakasisese vahendi kasutamisel selle eemaldamise päeval; süstitava preparaadi korral päeval, mil peaks tehtama järgmine süst), kuid naist tuleb kõikidel juhtudel nõustada, et esimesel seitsmel tabletivõtmise päeval tuleb lisaks kasutada mõnda barjäärimeetodit.

- Esimese trimestri abordi järgselt

Naine võib alustada kombineeritud rasestumisvastaste tablettide võtmist kohe. Sel juhul ei ole täiendavad rasestumisvastased meetodid vajalikud.

- Sünnituse või teise trimestri abordi järgselt

Naist tuleb nõustada, et kontratseptiooni alustatakse 21...28 päeva möödudes sünnitusest või teise trimestri abordist. Kui alustatakse hiljem, on soovitatav esimesel seitsmel päeval kasutada lisaks barjäärimeetodit. Kui naine on juba seksuaalvahekorras olnud, tuleb enne kombineeritud suukaudse kontratseptiivi (KSK) võtmise algust välistada rasedus või oodata ära esimene menstruatsioon.

Teavet imetavate naiste kohta vt lõik 4.6.

Kui tablette on jäänud võtmata

Kui tableti võtmine hilineb **vähem kui 12 tundi**, siis rasestumisvastane toime ei nõrgene. Naine peab võtma tableti niipea, kui see talle meenub ja järgmised tabletid tuleb võtta tavapärasel ajal.

Kui tableti võtmine hilineb **enam kui 12 tundi**, võib rasestumisvastane toime nõrgeneda. Vahelejäänud tablettide osas tuleb juhinduda järgmisest kahest põhireeglist.

1. Tablettide võtmises ei tohi kunagi tekkida pikemat pausi kui 7 päeva;
2. Selleks, et saavutada hüpoalaamuse-käbikeha-munasarjade telje adekvaatne supressioon on vaja tablette võtta katkestusteta vähemalt 7 päeva.

Ülaltoodust lähtudes võib anda järgmisi soovitusi:

- Nädal 1

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

- Nädal 2

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

- **Nädal 3**

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

1. Naine peab võtma võtmatajäänud tableti niipea, kui see talle meenub, isegi kui see tähendab, et ta peab võtma kaks tabletti samal ajal. Edasi võetakse tablette tavalisel ajal. Järgmise pakendiga tuleb alustada kohe pärast eelmise lõpetamist, st kahe pakendi vahele ei tohi jätta tabletivaba intervalli. Tõenäoliselt ei esine kasutajal menstruatsioonitaolist vereeritust enne, kui teine pakend on lõpuni kasutatud, kuid tal võib tablettide võtmise ajal esineda määrimist või tsüklihäireid.
2. Naisele võib soovitada tablettide võtmise lõpetamist käigusolevast pakendist. Seejärel tuleb pida 7-päevane tabletivaba intervall, mille sisse on arvestatud ka tableti vahelejätmise päev, ning jätkata uue pakendiga.

Kui naine on tablette võtmata jätnud ning tabletivaba intervalli ajal ei teki tal menstruatsioonitaolist verejooksu, tuleb arvestada võimaliku rasedusega.

Soovitused seedetrakti häirete korral

Raskete seedetrakti häirete (nt oksendamine või kõhulahtisus) esinemise korral ei pruugi toimeaine täielikult imenduda ning kasutada tuleb täiendavaid rasestumisvastaseid meetodeid. Kui kasutaja oksendab 3...4 tundi pärast tableti võtmist, tuleb niipea kui võimalik võtta uus (asendus)tablett. Võimaluse korral tuleb uus tablett võtta 12 tunni jooksul tavalisest tableti võtmise ajast. Kui möödub enam kui 12 tundi, kehtivad samad nõuanded, mis tableti võtmata jätmise korral (vt lõik 4.2). Kui naine ei taha muuta oma tavalist tabletivõtmise skeemi, peab ta võtma vajaliku(d) lisatableti(d) teisest blisterpakendist.

Kuidas menstruatsioonitaolist vereeritust edasi lükata

Menstruatsiooni edasilükkamiseks tuleb alustada uue Yarina blisterpakendiga ilma tabletivaba perioodita. Menstruatsiooni võib edasi lükata niikaua kui soovitakse, kuni teise pakendi tabletid saavad otsa. Rasestumisvastaste tablettide pikaajalisel järjestikusel kasutamisel võib esineda tsüklihäireid või määrimist. Regulaarset Yarina võtmist jätkatakse seejärel pärast 7-päevast tabletivaba perioodi.

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

Lisateave patsientide erirühmade kohta

Lapsed

Yarina on näidustatud kasutamiseks vaid pärast menarhet. Epidemioloogilised andmed enam kui 2000 alla 18-aastase tütarlapse kohta ei viita sellele, et ravimi ohutus ja efektiivsus oleks erinev noorte neidude ja üle 18-aastaste naiste seas.

Eakad

Yarina ei ole näidustatud pärast menopausi.

Maksakahjustusega patsiendid

Yarina on vastunäidustatud raske maksahaigusega naistele. Vaata ka lõigud 4.3 ja 5.2.

Neerukahjustusega patsiendid

Yarina on vastunäidustatud raske neerukahjustuse või ägeda neerupuudulikkuse korral. Vaata ka lõigud 4.3 ja 5.2.

4.3 Vastunäidustused

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

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

Yarina on vastunäidustatud kasutamiseks koos ombitasviiri/paritapreviiri/ritonaviiri ja dasabuviiri sisaldavate ravimitega (vt lõigud 4.4 ja 4.5).

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Hoiatused

Mis tahes allpool nimetatud seisundi või riskifaktori esinemisel tuleb Yarina sobivust arutada koos naisega.

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

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

- Vereringe häired

Venoosse trombemboolia (VTE) risk

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

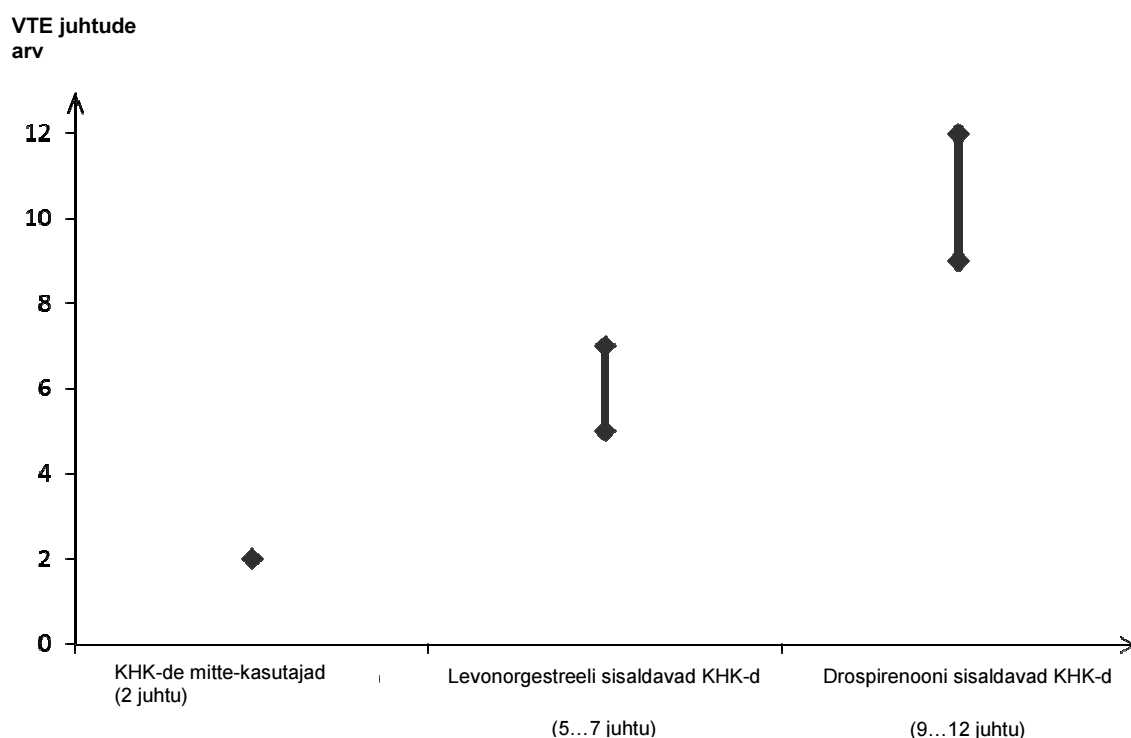
Naistel, kes ei kasuta KHK-d ja ei ole rasedad, tekib VTE ühe aasta jooksul ligikaudu kahel naisel 10 000-st. Sõltuvalt olemasolevatest riskifaktoritest (vt allpool), võib see risk olla individuaalselt ka palju kõrgem.

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

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

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

VTE juhtude arv 10 000 naise kohta ühes aastas



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

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

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

VTE riskifaktorid

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

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

Tabel. VTE riskifaktorid

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

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

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

VTE sümptomid (süvaveenitromboos ja kopsuemboolia)

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

Süvaveenitromboosi sümptomid võivad olla:

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

Kopsuemboolia sümptomid võivad olla:

- äkki tekkinud ebaselge põhjusega õhupuudus või kiire hingamine;
- äkki tekkinud kõha, millega võib kaasneda verikõha;
- terav valu rindkeres;

- tugev peapööritus või pearinglus;
- kiire või ebakorrapärane südamerütm.

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

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

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

Arteriaalse trombemboolia (ATE) risk

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

ATE riskifaktorid

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

Tabel. ATE riskifaktorid

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

ATE sümptomid

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

Tserebrovaskulaarse haiguse sümptomid võivad olla:

- äkki tekkinud tuimus või nõrkus näos, käsivarres või jalgas, eriti ühel kehapoolel;
- äkki tekkinud kõndimise raskus, pearinglus, tasakaalu- või koordineerimisvõimehäired;
- äkki tekkinud segasusseisund, rääkimis- või mõistmisraskus;
- äkki tekkinud nägemishäire ühes või mõlemas silmas;
- äkki tekkinud, tugev või pikaajaline teadmata põhjusega peavalu;

- teadvusekaotus või minestamine krampidega või ilma.

Ajutised sümptomid viitavad mööduvale isheemilisele atakile (TIA, *transient ischaemic attack*).

Müokardiinfarkti sümptomid võivad olla:

- valu, ebamugavustunne, survetunne, raskustunne, pigistus- või täistunne rindkeres, käsivarres või rinnaku all;
- ebamugavustunne, mis kiirgub selga, lõuga, kõripiirkonda, käsivarde, kõhtu;
- täistunne, sedehyäired või lämbumistunne;
- higistamine, iiveldus, oksendamine või pearinglus;
- äärmine nõrkus, ärevus või õhupuudus;
- kiire või ebakorrapärane südamerütm.

- Kasvajad

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

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

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

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

- Muud seisundid

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

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

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

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

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

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

Kuigi kombineeritud suukaudsed kontratseptiivid võivad mõjutada perifeerset insuliiniresistentsust ja glükoositolerantsi, ei ole tõendeid, et väikesaannuseliste (sisaldavad < 0,05 mg etüüülöstradioli) KSK-de kasutamisel tuleks suhkruhaigetel raviskeemi muuta. Suhkruhaigeid naisi tuleb siiski hoolikalt jälgida, seda eelkõige KSK-de kasutamise alguses.

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

Hormonaalsete rasestumisvastaste vahendite teadaolevad kõrvaltoimed on meeleolulangus ja depressioon (vt lõik 4.8). Depressioon võib olla raske ning see on suitsiidikäitumise ja suitsiidi teadaolev riskitegur. Meeleolumuutuste ja depressiooni sümptomite tekkimisel, sealhulgas kohe pärast ravi alustamist, tuleb naistel soovitada pöörduda oma arsti poole.

Aeg-ajalt võivad tekkida kloasmid, seda eelkõige naistel, kellel on varem esinenud raseduspigmentilaike. Kui patsiendil on soodumus kloasimide tekkeks, tuleks KSK-de võtmise ajal vältida päikese- või ultraviolettkiirgust.

Teave abiainetete kohta

Ravim sisaldab laktoosi. Harvaesineva päriliku galaktoositalumatusega, täieliku laktaasipuudulikkusega või glükoos-galaktoosi malabsorptsiooniga patsiendid ei tohi seda ravimit kasutada.

ALAT-i taseme tõus

Kliinilistes uuringutes täheldati ombitasviiri/paritapreviiri/ritonaviiri ja dasabuviiri sisaldavate ravimitega (koos ribaviriiniga või ilma) C-hepatiidi viirusinfektsioonide ravi saavatel patsientidel enam kui 5-kordselt normi ülemist piiri (*upper limit of normal*, ULN) ületavat transaminaaside (ALAT) sisaldust märkimisväärselt sagedamini naistel, kes kasutasid etüüülöstradioli sisaldavaid ravimeid, nagu kombineeritud hormonaalsed kontratseptiivid (KHK-d) (vt lõigud 4.3 ja 4.5).

Meditsiiniline läbivaatus/konsultatsioon

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

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

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

Efektiivsuse vähenemine

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

Menstruaaltsükli reguleeriva toime vähenemine

Kõikide kombineeritud suukaudsete kontratseptiivide kasutamisel võivad tekkida ebaregulaarsed verejooksud (määrimine või tsüklihäired), seda eelkõige kasutamise esimestel kuudel. Seetõttu on ebaregulaarsete verejooksude analüüsimine põhjendatud alles ligikaudu kolme tsükli möödudes.

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

Osal naistel ei pruugi tabletivaba intervalli ajal menstruaaltsüklist verejooksu tekkida. Kui tablette on võetud vastavalt juhiste (vt lõik 4.2), pole rasedus tõenäoline. Kui enne esimest ärajäänud menstruaaltsükli verejooksu ei ole KSK-sid võetud vastavalt nendele juhistele või kui menstruaaltsükli verejooks jääb ära kaks korda järjest, tuleb enne KSK-de kasutamise jätkamist välistada rasedus.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Märkus: võimalike koostoimete kindlakstegemiseks tuleb lugeda samaaegselt kasutatavate ravimite infolehti.

- Teiste ravimite toime Yarina'le
Koostoimed võivad tekkida ravimitega, mis indutseerivad mikrosomaalseid ensüüme, mille tulemusena võib kiirenenud suguhormoonide kliirens ja tekkida tsüklihäired verejooksud ja/või rasestumisvastase toime langus.

Kuidas toimida

Ensüümide induktsioon on märgatav juba mõnepäevase ravi järel. Maksimaalne ensüümide induktsioon ilmneb tavaliselt mõne nädala jooksul. Pärast ravikuuri lõppu võib ensüümide induktsioon püsida kuni 4 nädalat.

Lühiajaline ravi

Naised, kes võtavad samaaegselt ensüüme indutseerivaid ravimeid, peavad lisaks KSK'le kasutama ajutiselt ka barjäärimeetodit või mõnda muud rasestumisvastast meetodit. Barjäärimeetodit tuleb kasutada ravimite koosmanustamise vältel ning 28 päeva pärast ravi lõpetamist. Kui ravimi võtmise aeg kestab ka pärast tablettide lõppemist KSK pakendist, tuleb kohe alustada uue KSK pakendiga, ilma tavapärase tabletivaba perioodita.

Pikaajaline ravi

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

Kirjanduses on kirjeldatud alltoodud koostoimeid.

KSK-de kliirensit suurendavad ained (ensüümide induktsiooni tagajärjel väheneb KSK-de efektiivsus), nt:

barbituraadid, bosentaan, karbamasepiin, fenütoiin, primidoon, rifampitsiin ja HIV-ravimid ritonaviir, nevirapiin ning efavirens, võimalik, et ka felbamaat, griseofulviin, okskarbasepiin, topiramaat ning naistepuna (*Hypericum perforatum*) sisaldavad ravimid.

Ained, millel on erinevad toimed KSK-de kliirensile:

KSK'dega koosmanustamisel võivad mitmed HIV-proteasi inhibiitorite ja mitte-nukleosiidsete pöördtranskriptaasi inhibiitorite kombinatsioonid (sh kombinatsioonid HCV-inhibiitoritega)

suurendada või vähendada östrogeeni või progestiinide plasmakontsentratsioone. Nende muutuste kogumõju võib mõnel juhul olla kliiniliselt oluline.

Seetõttu tuleb võimalike koostoimete ja kaasuvate soovitude väljaselgitamiseks lugeda samaaegselt manustatavate HIV/HCV-ravimite ravimi omaduste kokkuvõtteid. Kahtluse korral tuleb proteaasi inhibiitoreid või mitte-nukleosiidseid pöördtranskriptaasi inhibiitoreid võtval naisel kasutada lisaks barjäärimeetodit.

KSK'de kliirensit vähendavad ained (ensüümide inhibiitorid):

Ensüümide inhibiitorite kasutamisel esinevate võimalike koostoimete kliiniline tähtsus on teadmata.

CYP3A4 tugevate inhibiitorite samaaegne manustamine võib suurendada östrogeeni või progestiini või nende mõlema plasmakontsentratsioone.

Drospirenooni (3 mg ööpäevas) ja etüüülöstradiooli (0,02 mg ööpäevas) kombinatsiooniga läbi viidud mitmeannuselises uuringus suurendas samaaegne tugeva CYP3A4 inhibiitori ketokonasooli 10-päevane manustamine drospirenooni ja etüüülöstradiooli plasmakontsentratsioone (AUC_{0-24h}) vastavalt 2,7 ja 1,4 korda.

Manustatuna koos 0,035 mg etüüülöstradiooli sisaldava kombineeritud hormonaalse kontratseptiiviga, suurendas etorikoksiib (annuses 60...120 mg ööpäevas) etüüülöstradiooli plasmakontsentratsiooni vastavalt 1,4...1,6 korda.

- Yarina mõju teiste ravimite toimele

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

Tuginedes *in vivo* koostoimete uuringutele vabatahtlike naispatsientidega, kes kasutasid markersubstraatidena omeprasooli, simvastatiini või midasolaami, ei ole tõenäoline, et drospirenoon (annuses 3 mg) mõjutaks kliiniliselt olulisel määral teiste tsütokroom P450 vahendusel metaboliseeruvate toimeainete metabolismi.

Kliinilised andmed viitavad, et etüüülöstradiool inhibeerib CYP1A2 substraatide kliirensit, põhjustades nende plasmatasemetes nõrka (nt teofülliin) või mõõdukat (nt tisanidiin) tõusu.

- Farmakodünaamilised koostoimed

Samaaegne kasutamine koos ombitasviiri/paritapreviiri/ritonaviiri ja dasabuviiri sisaldavate ravimitega (koos ribaviriiniga või ilma) võib suurendada ALAT-i taseme tõusu riski (vt lõigud 4.3 ja 4.4).

Seetõttu peavad Yarina kasutajad enne sellise kombinatsiooniga ravi alustamist minema üle mõnele teisele rasestumisvastasele meetodile (nt ainult progestageeni sisaldav kontratseptiiv või mitte-hormonaalne meetod). Yarina võtmist võib taas alustada, kui sellise ravimkombinatsiooni kasutamisest on möödunud kaks nädalat.

Neerupuudulikkuseta patsientidel ei ilmnenud drospirenooni ja AKE inhibiitorite või MSPVA-de samaaegsel kasutamisel olulist toimet seerumi kaaliumitasemele. Siiski ei ole uuritud Yarina kasutamist koos aldosterooni antagonistide või kaaliumisäästvate diureetikumidega. Neil juhtudel tuleb ravi esimeses tsüklis määrata kaaliumi sisaldust seerumis (vt lõik 4.4).

- Muud koostoimed

Laboratoorsed analüüsid

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

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

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Yarina ei ole näidustatud kasutamiseks raseduse ajal.

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

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

Yarina raseduseaegse kasutamise kogemused on liialt piiratud, et võimaldada lõplikku järeldust Yarina negatiivsete toimete kohta rasedusele ning loote või vastsündinu tervisele. Praeguseks puuduvad asjakohased epidemioloogilised andmed.

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

Imetamine

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

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Ravimi toime kohta autojuhtimisele ja masinate käsitlemise võimele ei ole uuringuid läbi viidud. Kombineeritud suukaudsete kontratseptiivide kasutajatel ei ole täheldatud toimet autojuhtimise ega masinatega töötamise võimele.

4.8 Kõrvaltoimed

Tõsised kõrvaltoimed, mida seostatakse KSK-de kasutamisega on loetletud ka lõigus 4.4.

Yarina kasutamise ajal on kirjeldatud järgmisi kõrvaltoimeid.

Organsüsteemi klass (MedDRA)	Kõrvaltoimete esinemissagedused		
	Sage ≥ 1/100 kuni < 1/10	Aeg-ajalt ≥ 1/1000 kuni < 1/100	Harv ≥ 1/10 000 kuni < 1/1000
Immuunsüsteemi häired			Ülitundlikkus, astma
Psühhiaatrilised häired	Depressiivne meeleolu	Libiido suurenemine, libiido vähenemine	
Närvisüsteemi häired	Peavalu		
Kõrva ja labürindi kahjustused			Hüpakuusia

Organsüsteemi klass (MedDRA)	Kõrvaltoimete esinemissagedused		
	Sage ≥ 1/100 kuni < 1/10	Aeg-ajalt ≥ 1/1000 kuni < 1/100	Harv ≥ 1/10 000 kuni < 1/1000
Vaskulaarsed häired	Migreen	Hüpertensioon, hüpotensioon	Venoosne trombembolia (VTE) Arteriaalne trombembolia (ATE)
Seedetrakti häired	Iiveldus	Oksendamine, kõhulahtisus	
Naha ja nahaaluskoe kahjustused		Akne, ekseem, kihelus, alopeetsia	Nodoosne erüteem, mitmekujuline erüteem
Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired	Menstruatsioonihäired, tsüklisised vereeritused, rindade valulikkus, rindade hellus, voolus tupest, vulvovaginaalne kandidiaas	Rindade suurenemine, vaginaalne infektsioon	Eritis rinnanäärmetest
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid		Vedelikupeetus, kehakaalu tõus, kehakaalu langus	

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

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

Kombineeritud suukaudseid kontratseptiive võtvatel naistel on kirjeldatud järgmisi tõsiseid kõrvaltoimeid, mida on lähemalt käsitletud lõigus 4.4:

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

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

Koostoimed

Suukaudsete kontratseptiivide ja teiste ravimite (ensüümide indutseerijad) koostoimete tulemusel võib tekkida tsüklivälisest verejooksu ja/või rasestumisvastase toime langust (vt lõik 4.5).

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

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

4.9 Üleannustamine

Yarina üleannustamise kohta kogemused puuduvad. Kombineeritud suukaudsete kontratseptiivide kasutamisel saadud üldiste kogemuste alusel võivad tablettide üleannustamisel tekkida järgmised sümptomid: iiveldus, oksendamine ning menstruatsioonilaadne verejooks. Menstruatsioonilaadset verejooksu võib esineda ka tütarlastel enne menarhet, kui nad on kogemata seda ravimit võtnud. Antidoodid puuduvad ja edasine ravi peab olema sümptomaatiline.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

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

Vahendi efektiivsuse Pearli indeks: 0,09 (ülemine kahepoolne 95% usalduspiir: 0,32).
Üldine Pearli indeks (meetodi "viga" + patsiendi „viga”): 0,57 (ülemine kahepoolne 95% usalduspiir: 0,90).

Yarina rasestumisvastane toime põhineb erinevate tegurite koostoimel. Neist olulisimad on ovulatsiooni pärssimine ja endomeetriumi muutused.

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

Kliinilistest uuringutest on saadud viiteid, et Yarina kerged antimineralokortikoidsed omadused avalduvad kerge antimineralokortikoidse toimena.

5.2 Farmakokineetilised omadused

- Drospirenoon

Imendumine

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

Jaotumine

Pärast suukaudset manustamist hakkab drospirenooni sisaldus seerumis langema terminaalse poolväärtusajaga 31 tundi. Drospirenoon on seotud seerumi albumiiniga ning ei seonu suguhormooni siduva globuliini (SHBG, *sex hormone binding globulin*) ega kortikoidide siduva globuliiniga (CBG, *corticoid binding globulin*). Vaid 3...5% toimeaine üldisest seerumikontsentratsioonist on veres vaba steroidina. Etüüülöstradioolist tingitud SHBG suurenemine ei mõjuta drospirenooni seondumist valkudele. Drospirenooni keskmine jaotusruumala on $3,7 \pm 1,2$ l/kg.

Biotransformatsioon

Suu kaudu manustatud drospirenoon läbib ulatusliku metabolisatsiooni. Peamised metaboliidid plasmas on drospirenooni happevorm, mis tekib laktooniringi avanemisel ning 4,5-dihüdros-

drospirenoon-3-sulfaat, mis tekib redutseerimise ja sellele järgneva sulfaatimise tulemusel. Drospirenoon läbib ka CYP3A4 poolt katalüüsitava oksüdatiivse metabolismi.

In vitro on drospirenoon võimeline nõrgalt või mõõdukalt inhibeerima tsütokroom P450 ensüüme CYP1A1, CYP2C9, CYP2C19 ja CYP3A4.

Eritumine

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

Tasakaalukontsentratsioon

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

Patsientide erirühmad

Neerukahjustuse mõju

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

Maksakahjustuse mõju

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

Etnilised rühmad

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

- Etinüülöstradiol

Imendumine

Suu kaudu manustatud etinüülöstradiol imendub kiiresti ja täielikult. 30 mikrogrammi manustamisel saavutatakse maksimaalne kontsentratsioon seerumis, mis on ligikaudu 100 pikogrammi/ml, 1...2 tunniga. Esmase maksapassaaži käigus metaboliseerub etinüülöstradiol ulatuslikult, suure individuaalse varieeruvusega. Absoluutne biosaadavus on ligikaudu 45%.

Jaotumine

Etinüülöstradioli distributsiooni maht on 5 l/kg ning see on ligikaudu 98% ulatuses seotud plasmavalkudega. Etinüülöstradiol indutseerib SHBG ja CBG sünteesi maksas. Ravi käigus 30 mikrogrammi etinüülöstradioliga tõuseb SHBG kontsentratsioon seerumis tasemelt 70 nanomooli/l väärtuseni ligikaudu 350 nanomooli/l. Väike kogus etinüülöstradioli jõuab rinnapiima (0,02% annusest).

Biotransformatsioon

Soolestikus ja maksas toimub ulatuslik etinüülöstradioli esmane metabolism. Etinüülöstradiol metaboliseeritakse peamiselt aromaatses hüdroksüülimise teel, kuid moodustub ka erinevaid

hüdrosüülitud ja metüülitud metaboliite, mis esinevad nii vabade metaboliitide kui ka glükuroniidide ja sulfaatide konjugaatidena. Etinüülöstradiooli metaboolne kliirens on ligikaudu 5 ml/min/kg.

In vitro on etinüülöstradiool CYP2C19, CYP1A1 ja CYP1A2 pöörduv inhibiitor; samuti on ta ka mehhanismipõhine CYP3A4/5, CYP2C8 ja CYP2J2 inhibiitor.

Eritumine

Etinüülöstradiool ei eritu olulisel määral muutumatul kujul. Etinüülöstradiooli metaboliidid erituvad uriini ja sapiga suhtes 4:6. Metaboliitide eritumise poolväärtusaeg on ligikaudu üks päev. Eritumise poolväärtusaeg on 20 tundi.

Tasakaalukontsentratsioon

Tasakaalukontsentratsioon saavutatakse ravitsükli teisel poolel ja etinüülöstradiooli seerumi tasemed kuhjuvad ligikaudu 1,4 kuni 2,1 korda.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Loomkatsetes piirdusid drospirenooni ja etinüülöstradiooli toimed tuntud farmakoloogiliste toimetega. Eelkõige loomade reproduktsoonitoksilisuse uuringutest selgusid embrüotoksilised ja lootetoksilised toimed, mida peetakse liigispetsiifiliseks. Kui annused olid suuremad kui Yarina kasutajatel, täheldati roti loodetel (kuid mitte ahvidel) mõju soolisele diferentseerumisele.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Tableti sisu:

Laktoosmonohüdraat

Maisitärklis

Eelželatineeritud maisitärklis

Povidoon K25

Magneesiumstearaat

Tableti kate:

Hüpromelloos

Makrogool 6000

Talk

Titaandioksiid (E171)

Raudoksiidi kollane pigment (E172)

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

3 aastat.

6.4 Säilitamise eritingimused

Säilitamise eritingimusi ei ole.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

PVC/alumiinium blisterpakend.

Pakendis on 21 tabletti.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Bayer AG
Kaiser-Wilhelm-Allee 1
51373 Leverkusen
Saksamaa

8. MÜÜGILOA NUMBER

342401

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 09.02.2001
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 01.02.2011

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

august 2020