

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Yasminelle 0,02 mg/3 mg õhukese polümeerikattega tabletid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Iga õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 0,02 mg etüüülöstradioli (beetadeksklatraadina) ja 3 mg drospirenooni.

INN. *Ethinylestradiolum, drospirenonum.*

Teadaolevat toimet omav abiaine: laktoos 46 mg (48,18 mg laktoosmonohüdraadina).

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Õhukese polümeerikattega tabletid.

Heleroosad ümmargused kaksikkumerad tabletid, mille ühele küljele on korrapärase kuusnurga sisse pressitud tähed "DS".

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Raseduse vältimine.

Yasminelle väljakirjutamisel tuleb võtta arvesse naisel käesoleval hetkel esinevaid individuaalseid riskifaktoreid, eriti venoosse trombemboolia (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 Yasminelle't võtta

Tablette tuleb võtta pakendil näidatud järjekorras, iga päev enam-vähem samal kellaajal, vajadusel koos vähese vedelikuga. Tablette tuleb võtta üks tablett päevas 21 järjestikusel päeval. Enne iga järgneva pakendiga alustamist tuleb pidada 7-päevane tabletivaba periood, mille jooksul esineb tavaliselt menstruatsioonilaadne vereeritus. See algab tavaliselt 2...3. päeval pärast viimase tableti võtmist ning ei pruugi lõppeda enne järgmisest pakendist tablettide võtmise alustamist.

Kuidas Yasminelle kasutamist alustada

- Eelnevalt (viimase kuu vältel) pole hormonaalseid rasestumisvastaseid preparaate kasutatud Tablettide võtmist peab alustama naise normaalse menstruaaltsükli esimesel päeval (st menstruaalverejooksu esimesel päeval).

- Üleminek kombineeritud hormonaalselt kontratseptiivilt (kombineeritud suukaudne kontratseptiiv (KSK), tuperõngas või transdermaalne plaaster)
Eelistatult tuleb Yasminelle võtmist alustada eelnevalt kasutatud KSK viimase toimeainet sisaldava tableti võtmisele järgneval päeval, kuid hiljemalt eelneva KSK tabletivaba perioodi või platseebotablettide järgsel päeval. Tuperõngalt või transdermaalselt plaastrilt üleminekul tuleb Yasminelle'ga alustada eelistatult selle eemaldamise päeval, kuid hiljemalt päeval, mil pidi toimuma järgmine manustamine.
- Üleminek ainult progestageenmeetodilt (nn „minipill“, süst, implantaat) või progestageeni vabastavalt emakasiseselt süsteemilt (ESS)
Naine võib nn „minipillilt“ ümber lülituda suvalisel päeval (implantaadi või emakasisese süsteemi kasutamisel selle eemaldamise päeval; süstitava preparaadi kasutamisel päeval, mil peaks tehtama järgmine süst), kuid peab kõigil neil juhtudel kasutama esimesel 7-l tabletivõtmise päeval lisameetodit rasestumisest hoidumiseks.
- Esimese trimestri abordi järgselt
Alustada võib koheselt. Sel juhul ei ole vajadust täiendavate rasestumisvastaste meetodite järele.
- Sünnituse või teise trimestri abordi järgselt
Soovitav on alustada 21...28. sünnituse või teise trimestri abordi järgsel päeval. Kui alustatakse hiljem, peab naisele soovitama lisameetodit esimesel 7-l tabletivõtmise päeval. Kui seksuaalvahekord on siiski eelnevalt toimunud, tuleb enne KSK-de kasutamise alustamist välistada rasedus või oodata ära esimene menstruatsioon.

Rinnaga toitvate emade kohta vt lõik 4.6.

Mida teha, kui tablett jäi võtmata?

Kui möödunud on **vähem kui 12 tundi**, on rasestumisvastane toime säilinud ning võtmata jäänud tablett tuleb võtta niipea kui see talle meenub. Edasi tuleb tablette võtta tavapärastel aegadel.

Kui möödunud on **rohkem kui 12 tundi**, võib rasestumisvastane toime olla nõrgenenud.

Unustatud tablettide korral on vaja järgida kahte põhireeglit:

1. Tablettide võtmises ei tohi kunagi tekkida pikemat pausi kui 7 päeva.
2. Hüpotaalamus-hüpofüüs-munasarjad telje adekvaatseks pärssimiseks kulub 7 päeva tablettide vahetpidamatut kasutamist.

Sellest lähtudes võib anda järgnevat nõu:

- Nädal 1
Naine peab võtma viimase võtmatajäänud tableti niipea, kui see talle meenub, isegi kui see tähendab, et samaaegselt tuleb võtta kaks tabletti. Seejärel tuleb tablettide võtmist jätkata tavalisel ajal. Järgneva 7 päeva jooksul tuleb rasedusest hoidumiseks kasutada ka lisameetodit (nt kondoom). Juhul kui eelnenud 7 päeva jooksul leidis aset seksuaalvahekord, tuleb arvestada võimaliku rasedusega. Mida rohkem tablette on võtmata jäänud ning mida lähemale jääb see tabletivabale perioodile, seda suurem on rasestumise risk.
- Nädal 2
Naine peab võtma viimase võtmatajäänud tableti niipea, kui see talle meenub, isegi kui see tähendab, et samaaegselt tuleb võtta kaks tabletti. Seejärel tuleb jätkata tablettide võtmist tavapärasel ajal. Kui naine on enne võtmatajäänud tabletti 7 päeva jooksul korralikult tablette võtnud, puudub vajadus täiendavate rasestumisvastaste meetodite rakendamiseks. Kui aga võtmata on jäänud rohkem kui 1 tablett, tuleb naisele soovitada lisavahendeid raseduse vältimiseks järgneva 7 päeva jooksul.
- Nädal 3
Läheneva 7-päevase tabletivaba perioodi tõttu on rasestumisvastase toime nõrgenemise risk suur. Siiski saab rasestumisvastase toime langust ära hoida, muutes tablettide võtmise ajakava. Järgnevaid nõuandeid kasutades ei teki vajadust rasestumisvastaste lisaabinõude järele. Seda tingimusel, et

eelnevad 7 päeva on korralikult tablette võetud. Kui see aga nii ei ole, tuleb kasutada kahest järgnevast võimalusest esimest ning lisaks kaitsevahendeid järgmise 7 päeva jooksul.

1. Naine peab võtma võtmatajäänud tableti niipea, kui see talle meenub, isegi kui see tähendab, et samaaegselt tuleb võtta kaks tabletti. Seejärel tuleb jätkata tablettide võtmist tavapärasel ajal. Järgmise pakendiga tuleb algust teha kohe pärast eelmise lõpetamist, st kahe pakendi vahele ei tohi jätta tabletivaba perioodi. Tõenäoliselt ei ilmne kasutajal menstruatsioonilaadset vereeritust enne, kui teine pakend on lõpuni kasutatud, kuid tablettide võtmise ajal võib tal esineda määrivat vereeritust või läbimurde verejooksu.
2. Naisele võib soovitada lõpetada tablettide võtmine käigusolevast pakendist. Seejärel tuleb pidada 7-päevane tabletivaba periood, mille sisse on arvestatud ka tableti võtmatajätmise päev, ning edasi jätkata uue pakendiga.

Kui naisel jäi tablett võtmata ning sellele järgnevalt ei esinenud tabletivabal perioodil menstruatsioonilaadset vereeritust, tuleb arvestada võimaliku rasedusega.

Mida teha seedetrakti häirete puhul

Raskete seedetrakti häirete (nt oksendamise või kõhulahtisuse) esinemise korral ei pruugi imendumine olla täielik. Seetõttu tuleb rasedumisest hoidumiseks võtta kasutusele täiendavaid rasedumisvastaseid meetodeid. Kui naine oksendab 3...4 tundi pärast tableti võtmist, tuleb niipea kui võimalik võtta uus (asendus-) tablett. Uus tablett tuleb võimalusel sisse võtta 12 tunni jooksul pärast tavapäraselt tabletivõtmise aega. Kui möödunud on rohkem kui 12 tundi, tuleb rakendada sama skeemi kui võtmatajäänud tableti puhul (vt lõik 4.2). Kui senist tabletivõtmise graafikut ei soovitata muuta, tuleb võtta lisatablett teisest pakendist.

Kuidas muuta menstruatsioonilaadse vereerituse aega

Tsükli pikendamiseks tuleb tabletivaba periood ära jätta ning alustada uue Yasminelle pakendiga kohe pärast eelmise lõpetamist. Tsüklit võib pikendada vastavalt soovile kuni teise pakendi lõppemiseni. Tsükli pikendamisega seoses võib tablettide võtmise ajal esineda määrivat vereeritust või läbimurde verejooksu. Seejärel jätkatakse pärast 7-päevast tabletivaba perioodi regulaarset Yasminelle võtmist.

Kui soovitakse menstruatsioonilaadse vereerituse algust nihutada mõnele teisele päevale, tuleb tabletivaba perioodi lühendada nii mitu päeva kui soovitakse. Mida lühemaks jääb tabletivaba periood, seda väiksem on menstruatsioonilaadse vereerituse esinemise võimalus ning seda suurem on läbimurde verejooksu ja määriva vereerituse võimalus teise pakendi kasutamise ajal (sarnaselt tsükli pikendamisele).

Lisainfo patsientide erirühmade kohta

Lapsed

Yasminelle on näidustatud kasutamiseks ainult pärast menarhet.

Eakad

Yasminelle ei ole näidustatud pärast menopausi.

Maksakahjustusega patsiendid

Yasminelle on vastunäidustatud raske maksahaigusega naistele. Vt ka lõigud 4.3 ja 5.2.

Neerukahjustusega patsiendid

Yasminelle on vastunäidustatud raske neerukahjustuse või ägeda neerupuudulikkuse korral. Vt ka lõigud 4.3 ja 5.2.

4.3 Vastunäidustused

Kombineeritud hormonaalseid kontratseptiive (KHK) ei tohi kasutada järgmiste seisundite esinemisel. Kui mõni neist seisunditest peaks ilmnema esmakordselt KHK kasutamise ajal, tuleb ravimi kasutamine koheselt lõpetada:

- Venosne trombemboolia (VTE) või selle tekkerisk.
 - o Venosne trombemboolia - käesolev (antikoagulant-ravil) või anamneesis (nt süvaveenitromboos või kopsuemboolia).
 - o 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.
 - o Suurem kirurgiline protseduur koos pikaajalise liikumatusena (vt lõik 4.4).
 - o Mitme riskifaktori esinemisest tingitud venoosse trombemboolia kõrge risk (vt lõik 4.4).
- Arteriaalne trombemboolia (ATE) või selle tekkerisk.
 - o Arteriaalne trombemboolia - käesolev või anamneesis (nt müokardiinfarkt) või selle eelne seisund (nt stenokardia).
 - o Tserebrovaskulaarne haigus – insult praegu või anamneesis või selle eelne seisund (nt mööduv isheemiline atakk).
 - o Teadaolev pärilik või omandatud eelsoodumus arteriaalse trombemboolia tekkeks, nt hüperhomotsüsteineemia ja fosfolipiidivastased antikehad (kardioliipiinivastased antikehad, luupusantikoagulant).
 - o Varem esinenud koldeliste neuroloogiliste sümptomitega migreen.
 - o 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 pole normaliseerunud.
- Maksakasvaja (hea- või pahaloomuline) käesolevalt või anamneesis.
- Raske neerupuudulikkus või äge neerufunktsiooni kahjustus.
- Teadaolev või kahtlustatav hormoonsõltuv suguelundite või rinnanäärmete pahaloomuline seisund.
- Ebaselge etioloogiaga vaginaalne verejooks.
- Ülitundlikkus toimeainete või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes.

Yasminelle 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 Yasminelle 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 Yasminelle 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 Yasminelle, 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,**

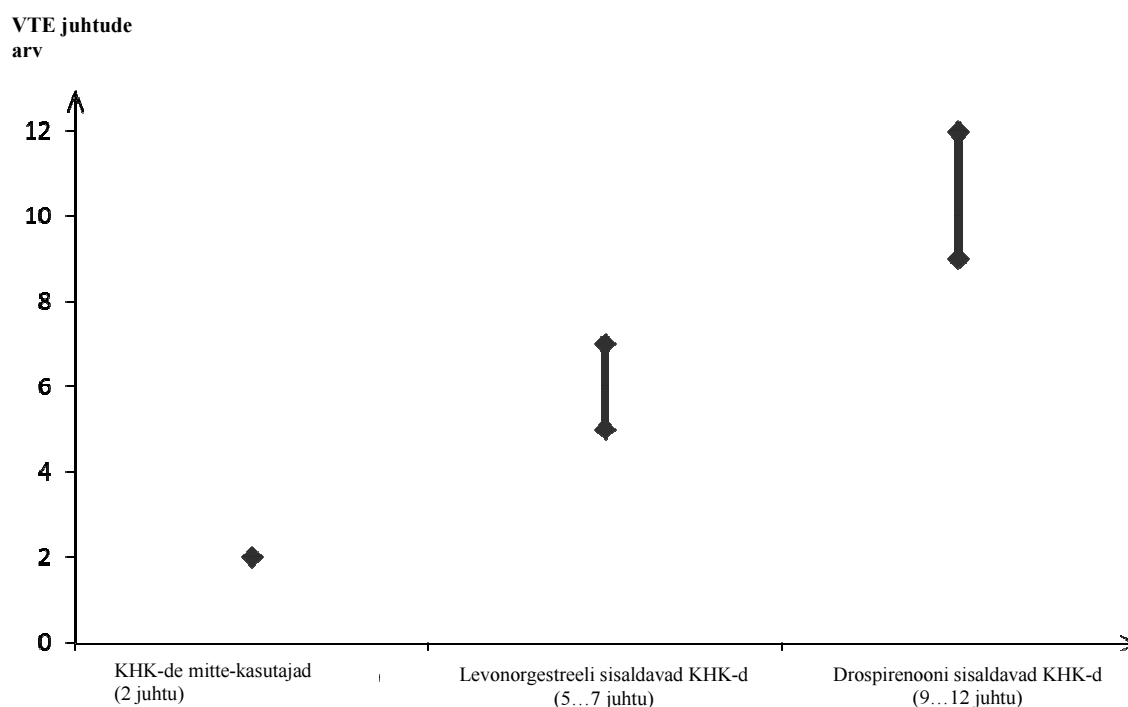
veendumaks, et ta mõistab Yasminelle kasutamise seotud VTE tekkeriski; seda, kuidas tema olemasolevad riskifaktorid seda riski mõjutavad ja et tema VTE tekkerisk on kõige kõrgem esimesel kasutamisaastal. On olemas ka mõned tõendid selle kohta, et VTE risk suureneb ka KHK-de uuesti võtma hakkamisel pärast 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



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 suurenda naistel, kellel esinevad täiendavad riskifaktorid, eriti, kui neid on mitu (vt tabel).

Yasminelle 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).

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.

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 Yasminelle 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, paistetus 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). Yasminelle 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 tungivald 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 jalas, 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 rinnakeres, käsivarres või rinnaku all;
- ebamugavustunne, mis kiirgub selga, lõuga, kõripiirkonda, käsivarde, kõhtu;
- täistunne, sedehyäired või lämbumistunne;
- higistamine, iiveldus, oksendamine või peeringlus;
- äärmine nõrkus, ärevus või õhupuudus;
- kiire või ebakorrapärane südamerütm.

Tuumorid

Mõned epidemioloogilised uuringud on näidanud, et KSK-de pikaajalisel kasutamisel (> 5 aastat) suureneb emakakaelavähi risk, kuid siiani säilivad lahkarmumused nende leidude seostamisel seksuaalkäitumise ja muude faktoritega, nt inimese papilloomviirusega (HPV).

54 epidemioloogilise uuringu metaanalüüs näitas, et KSK-de kasutajatel on veidi kõrgeenenud suhteline risk (RR=1,24) rinnavähi suhtes. Risk väheneb astmeliselt 10 aasta jooksul pärast KSK-de kasutamise lõpetamist. Kuivõrd rinnavähk on alla 40-aastaste naiste seas haruldane, on KSK-de kasutajate hulgas diagnoositud rinnavähi juhtumite arv väike võrreldes rinnavähi üldise esinemissagedusega. Need uuringud ei tõesta seoseid rinnavähi ja KSK-de vahel. Suurenenud riskiteguri põhjuseks võib olla varasem rinnavähi diagnoosimine KSK-de kasutajatel, KSK-de bioloogiline toime või nende mõlema koostoime. KSK-de kasutajatel diagnoositud rinnavähi juhtumid on enamasti kliiniliselt varajasemas arengustaadiumis kui mittekasutajatel.

Harvadel juhtudel on KSK-de kasutajatel täheldatud maksa healoomuliste kasvajate teket, veelgi harvem pahaloormuliste kasvajate teket, mis võivad üksikjuhtudel põhjustada eluohtlikku verejooksu kõhuõõnde. Tugevate ülakõhuvalude, maksa suurenemise ja intraabdominaalse verejooksu sümptomite korral tuleb KSK-de kasutajatel diferentsiaaldiagnostiliselt arvestada ka maksa tuumoriga.

Suurte 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

Yasminelle progestiinkomponent on kaaliumisäästvate omadustega aldosterooni antagonist. Enamikel juhtudel pole kaaliumitaseme tõusu oodata. Siiski esines ühes kliinilises uuringus drospirenooni manustamisel mõnedel kerge või mõõduka neerukahjustusega patsientidel, kes samaaegselt kasutasid kaaliumisäästvaid ravimeid, kerge kuigi mitte märkimisväärne seerumi kaaliumitaseme tõus.

Neerupuudulikkusega patsientidel, kelle seerumi kaaliumitaseme on enne ravi alustamist normaaltasemest kõrgem, soovitatakse esimese ravitsükli ajal kontrollida seerumi kaaliumitaset, eriti kui samaaegselt kasutatakse kaaliumisäästvaid ravimeid. Vt ka lõik 4.5.

Naised, kellel on hüpertriglütserideemia või kellel on see haigus olnud perekonna anamneesis, võivad KSK-de kasutamise ajal olla rohkem ohustatud pankreatiidist.

Kuigi paljudel KSK-sid kasutavatel naistel on täheldatud vererõhu väikest tõusu, on kliiniliselt märkimisväärset vererõhu tõusu esinenud harva. Ainult neil harvadel juhtudel on KSK-de kasutamise kohene lõpetamine põhjendatud. Kui KSK-de kasutamise ajal ei allu eelnevalt olemasolev hüpertensioon, pidevalt kõrgeenenud vererõhk või oluline vererõhu tõus antihüpertensiivsele ravile, tuleb KSK-de kasutamine lõpetada. Vajadusel võib KSK-de kasutamist jätkata, kui antihüpertensiivse raviga on saavutatud normaalsed vererõhu väärtused.

Järgmised seisundid võivad ilmneda või ägeneda nii raseduse kui ka KSK-de kasutamise ajal, kuid tõendus seose kohta KSK-de kasutamisega ei ole lõplik: kolestaasiga seotud ikterus ja/või sügelemine; sapikivide teke; porfüüria; dissemineerunud erütematoosluupus; hemolüütilis-ureemiline sündroom; *chorea Sydenham*; *herpes gestationis*; otoskleroosiga seotud kuulmise kadu.

Päriliku angioödeemiga naistel võivad eksogeensed östrogeenid indutseerida või halvendada angioödeemi sümptomeid.

Akutsete või krooniliste maksahaiguste puhul võib ilmneda vajadus KSK-de võtmise peatamiseks kuni maksafunktsiooni näitajad on normaliseerunud. Kolestaatilise ikteruse ja/või kolestaasiga seotud sügeluse, mis on esinenud raseduse või varasema suguhormoonide kasutamise ajal, kordumisega seoses tuleb KSK-de kasutamine peatada.

Kuigi KSK-d võivad mõjutada perifeerset insuliiniresistentsust ja glükoositolerantsust, ei ole madala-annuselisi KSK-sid (< 0,05 mg etüüülöstradioli) kasutavatel diabeetikutel vajadust muuta

insuliinravi režiimi. Siiski on vajalik KSK-sid kasutava diabeetiku hoolikas järelvalve, eriti KSK-de kasutamise varases staadiumis.

KSK-de kasutamise ajal on esinenud epilepsia, Crohni tõve ja haavandilise koliidi ägenemist.

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 depressioonisümptomite tekkimisel, sealhulgas kohe pärast ravi alustamist, tuleb naistel soovitada pöörduda oma arsti poole.

Ilmneda võivad kloasmid, iseäranis neil naistel, kellel on esinenud raseduseaegsed kloasmid. Naised, kellel on kalduvus kloasmi tekkele, peaksid KSK-de kasutamise ajal hoiduma otsese päikesevalguse või ultraviolettkiirguse eest.

Iga Yasminelle tablett sisaldab 46 mg laktoosi. Patsiendid, kellel esineb haruldane pärilik galaktoositalumatus, laktaasi puudulikkus või glükoosi-galaktoosi imendumishäire ning kes on laktoosivabal dieedil, peaksid tabletis sisalduvat laktoosi hulka arvesse võtma.

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 etünüülöstradiooli sisaldavaid ravimeid, nagu kombineeritud hormonaalsed kontratseptiivid (KHK-d) (vt lõigud 4.3 ja 4.5).

Meditsiiniline läbivaatus/konsultatsioon

Enne Yasminelle'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 Yasminelle 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 teise sugulisel teel levivate haiguste eest.

Vähenenud efektiivsus

KSK-de efektiivsus võib väheneda nt seoses võtmata jäänud tablettidega (vt lõik 4.2), seedetrakti häiretega (vt lõik 4.2) või samaaegselt võetavate ravimite toimetel (vt lõik 4.5).

Vähenenud menstruaaltsükli kontroll

Kõigi KSK-de kasutamise ajal võivad ilmneda ebaregulaarsed veritsused (määrimine või läbimurde verejooks), eriti esimeste kasutamiskuude jooksul. Seetõttu on veritsust võimalik hinnata alles pärast ravimiga adapteerumist, mille kestus on ligikaudu kolm tsüklit.

Kui veritsused jäävad ebaregulaarseks või muutuvad ebaregulaarseteks pärast eelnevaid regulaarseid tsükleid, tuleb arvestada mittehormonaalse põhjusega ning rakendada adekvaatseid diagnostilisi meetmeid maliigsuse või raseduse väljalülitamiseks. Kõne alla tuleb ka emakaõõne puhastus.

Mõnel naisel ei pruugi tabletivabal perioodil menstruaatsioonilaadset vereeritust esineda. Juhul kui naine on võtnud KSK-sid vastavalt juhendile (vt lõik 4.2), on rasedus vähetõenäoline. Kui aga enne esimest ärajäänud veritsust ei ole KSK-sid võetud vastavalt juhendile või on ära jäänud kaks veritsust, tuleb enne KSK-de võtmise jätkamist välistada raseduse võimalus.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Märkus: Võimalike koostoimete kindlakstegemiseks tuleb lugeda samaaegselt manustatavate ravimite omaduste kokkuvõtteid.

- Teiste ravimite mõju Yasminelle'le
Koostoimed võivad tekkida ravimitega, mis indutseerivad mikrosomaalseid ensüüme, mille tulemusena võib kiirenedada suguhormoonide kliirens ja tekkida tsükliivälised 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.

Kirjanduse andmetel on esinenud järgnevaid 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-proteaaasi 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-nukleosiidsete 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 etüüülöstradioli (0,02 mg ööpäevas) kombinatsiooniga läbi viidud mitmeannuselises uuringus suurendas samaaegne tugeva CYP3A4 inhibiitori ketokonasooli 10-päevane manustamine drospirenooni ja etüüülöstradioli plasmakontsentratsioone (AUC_{0-24h}) vastavalt 2,7 ja 1,4 korda.

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

- Yasminelle mõju teistele ravimitele
KSK-d võivad mõjutada teatud teiste toimeainete metabolismi. Kontsentratsioonid plasmas ja kudedes võivad vastavalt kas suurened (nt tsüklosporiin) või väheneda (nt lamotrigiin).

Vastavalt *in vivo* koostoimete uuringutele vabatahtlike naispatsientidega, kes kasutasid markersubstraadina omeprasooli, simvastatiini või midasolaami, on vähetõenäoline, 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 Yasminelle kasutajad enne sellise kombinatsiooniga ravi alustamist minema üle mõnele teisele rasestumisvastasele meetodile (nt ainult progestageeni sisaldav kontratseptiiv või mitte-hormonaalne meetod). Yasminelle võtmist võib taas alustada, kui sellise ravimkombinatsiooni kasutamisest on möödunud kaks nädalat.

Neerupuudulikkuseta patsientidel ei ilmnenud drospirenooni ja AKE-inhibiitorite või NSAID'ide samaaegsel kasutamisel märkimisväärset toimet seerumi kaaliumitasemele. Siiski pole Yasminelle kasutamisest koos aldosterooni antagonistidega või kaaliumisäästvate diureetikumidega uuringuid läbi viidud. Sellisel juhul tuleb seerumi kaaliumitaset kontrollida esimese ravitsükli ajal (vt ka lõik 4.4).

- Muud koostoimed
Laboratoorsed analüüsid
Rasestumisvastaste steroidhormoonide kasutamine võib mõjutada teatud laboratoorsete analüüside tulemusi, sh maksa-, kilpnäärme-, neerupealise- ja neerufunktsiooni biokeemilised näitajad; (kandja) valkude plasmaväärtus, nt kortikosteroidide siduv globuliin ja lipiid/lipoproteiinfraktsioonid; süsivesikute metabolismi parameetrid ning koagulatsiooni ja fibrinolüüsi parameetrid. Muutused jäävad üldiselt normi piiridesse. Kergest antimineralokortikoidsest toimest tingituna suurendab drospirenoon plasma reniini aktiivsust ja plasma aldosterooni taset.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Yasminelle ei ole näidustatud raseduse ajal.

Kui naine rasestub Yasminelle kasutamise ajal, tuleb ravimi manustamine koheselt lõpetada. Siiski ei ole ulatuslikud epidemioloogilised uuringud näidanud sünnidefektide riski kasvu neil lastel, kelle emad kasutasid KSK-sid enne rasedust ega teratogeenset efekti, kui ravimit on kasutatud tahtmatult raseduse ajal.

Loomkatsetes on tiinuse ja imetamise ajal esinenud kõrvaltoimeid (vt lõik 5.3). Nende loomkatsete põhjal ei saa välistada toimeainete hormonaalsest aktiivsusest tingitud kõrvaltoimete esinemist. Üldine kogemus KSK-de kasutamisest raseduse ajal ei ole siiski andnud tõendeid kahjulikust toimest inimesele.

Andmed Yasminelle kasutamise kohta raseduse ajal on väga piiratud ning ei võimalda teha järeldusi seoses Yasminelle võimaliku negatiivse toimega rasedusele, lootele või vastsündinule. Seni ei ole vastavasisuliste epidemioloogiliste uuringute andmeid saadaval.

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

Imetamine

KSK-d võivad mõjutada imetamist, kuna nende toimel võib väheneda rinnapiima hulk ning muutuda selle koostis. Seetõttu pole KSK-de kasutamine enne lapse rinnapiimast täielikku võõrutamist soovitatav. Väike kogus kontratseptiivseid steroidhormoone ja/või nende metaboliite võib KSK-de kasutamise ajal jõuda rinnapiima. Need kogused võivad last mõjutada.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Ravimi toime kohta autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimele ei ole uuringuid läbi viidud. KSK-de kasutajatel ei ole täheldatud märkimisväärset toimet autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimele.

4.8 Kõrvaltoimed

KSK-de kasutamisega seostatud tõsised kõrvaltoimed on loetletud ka lõigus 4.4.

Yasminelle kasutamise ajal on täheldatud järgmiste kõrvaltoimete esinemist:

Alljärgnevas tabelis on kõrvaltoimed esitatud MedDRA organsüsteemi klasside (MedDRA SOCs) järgi. Sagedused põhinevad kliiniliste uuringute andmetel.

Organsüsteemi klass (MedDRA)	Kõrvaltoimete esinemissagedus		
	Sage ≥ 1/100 kuni < 1/10	Aeg-ajalt ≥ 1/1000 kuni < 1/100	Harv ≥ 1/10 000 kuni < 1/1000
Infektsioonid ja infestatsioonid		Kandidiaas <i>Herpes simplex</i>	
Immuunsüsteemi häired		Allergiline reaktsioon	Astma
Ainevahetus- ja toitumishäired		Söögiisu tõus	
Psühhiaatrilised häired	Emotsionaalne labiilsus	Depressioon Närvilisus Unehäired	
Närvisüsteemi häired	Peavalu	Paresteesia Peapööritus	
Kõrva ja labürindi kahjustused			Kuulmislangus
Silma kahjustused		Nägemishäired	
Südame häired		Ekstrasüstolid Tahhükardia	
Vaskulaarsed häired		Kopsuemboolia Hüpertensioon Hüpotensioon Migreen Veenilaiendid	Venoosne trombemboolia (VTE) Arteriaalne trombemboolia (ATE)
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired		Farüüngiit	

Organsüsteemi klass (MedDRA)	Kõrvaltoimete esinemissagedus		
	Sage ≥ 1/100 kuni < 1/10	Aeg-ajalt ≥ 1/1000 kuni < 1/100	Harv ≥ 1/10 000 kuni < 1/1000
Seedetrakti häired	Kõhuvalu	Iiveldus Oksendamine Gastroenteriit Diarröa Kõhukinnisus Seedetrakti häire	
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	Akne	Angioödeem Alopeetsia Ekseem Sügelemine Lööve Naha kuivus Seborröa Naha häire	Nodoosne erüteem Mitmekujuline erüteem
Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused		Kaelavalu Valu jäsemetes Lihaskrambid	
Neerude ja kuseteede häired		Tsüstiit	
Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired	Rindade valulikkus Rindade suurenemine Rindade hellus Düsmenorröa Metrorraagia	Rinnanäärme neoplasma Fibrotsüstiline rinnanäärme Galaktorröa Ovariaalsüst Kuumahood Menstruatsioonihäire Amenorröa Menorraagia Vaginaalne kandidiaas Vaginiit Tupevoolus Vulvovaginaalne häire Tupe kuivus Vaagna valu Kahtlane Papanicolaou testi tulemus Libiido langus	
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid		Turse Asteenia Valu Liigne janu Liigne higistamine	
Uuringud	Kehakaalu tõus	Kehakaalu langus	

Kasutatud on kõige sobivamat MedDRA terminit kindla kõrvaltoime, selle sünonüümide ja seotud reaktsioonide kirjeldamiseks.

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

KHK-sid kasutataval 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.

KSK-sid kasutavatel naistel on esinenud järgnevaid tõsiseid kõrvaltoimeid, mida käsitletakse lõigus 4.4:

- venoossed trombemboolilised häired;
- arteriaalsed trombemboolilised häired;
- hüpertensioon;
- maksatumorid;
- teatud seisundite ilmnemine või ägenemine, millede seost KSK-de kasutamisega ei ole lõplikult tõestatud: Crohni tõbi, haavandiline koliit, epilepsia, emakamüoomid, porfüüria, dissemineerunud erütematoosluupus, *herpes gestationis*, *chorea Sydenham*, hemolüütilis-ureemiline sündroom, kolestaasiga seotud ikterus;
- kloasmid;
- akuutsete või krooniliste maksafunktsiooni häirete ilmnemine võib tingida KSK-de kasutamise peatamise kuni maksafunktsiooni näitajad on normaliseerunud;
- päriliku angioödeemiga naistel võivad eksogeensed östrogeenid esile kutsuda või ägestada angioödeemi sümptomeid.

Kombineeritud suukaudsete kontratseptiivide kasutajatel on veidi kõrgeenenud rinnavähi diagnoosimise sagedus. Kuivõrd rinnavähk on alla 40-aastaste naiste seas haruldane, on juhtude arv väike võrreldes rinnavähi üldise esinemissagedusega. Põhjuslik seos KSK-de kasutajatega on teadmata. Lisainformatsiooni saamiseks vt lõigud 4.3 ja 4.4.

Koostoimed

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

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

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

4.9 Üleannustamine

Yasminelle üleannustamise kohta kogemused puuduvad. Kombineeritud suukaudsete kontratseptiivide kasutamisega saadud üldise kogemuse põhjal võivad ilmneda järgnevad sümptomid: iiveldus, oksendamine ning menstruatsioonilaadne verejooks. Menstruatsioonilaadset verejooksu võib esineda ka tütarlastel enne menarhet, kui nad on kogemata seda ravimit võtnud. Antidoodid puuduvad, ravi on sümptomaatiline.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: Gestageenide ja östrogeenide fikseeritud kombinatsioonid, ATC-kood: G03AA12

Vahendi efektiivsuse Pearl indeks: 0,11 (ülemine kahepoolne 95% usalduspiir: 0,60).

Üldine Pearl indeks (meetodi "viga" + patsiendi „viga“): 0,31 (ülemine kahepoolne 95% usalduspiir: 0,91).

Yasminelle kontratseptiivne toime põhineb mitmete faktorite koostoimel, millest olulisimad on ovulatsiooni pärssimine ning emakalimaskesta muutused.

Yasminelle on kombineeritud suukaudne kontratseptiiv, mis sisaldab etüüülöstradioli ja drospirenooni. Terapeutilisel annusel on drospirenoonil ka antiandrogeensed ja kerged antimineralokortikoidsed omadused. Drospirenoonil puudub östrogeenne, glükokortikoidne ning

antiglükokortikoidne aktiivsus. Sellest lähtuvalt sarnaneb drospireooni farmakoloogiline profiil loodusliku progesterooni profiiliga.

Kliinilised uuringud viitavad Yasminelle kergetest antimineralokortikoidsetest omadustest tingitud kergele antimineralokortikoidsele toimele.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Drospirenoon

Imendumine

Suukaudsel manustamisel imendub drospirenoon kiirelt ja peaaegu täielikult. Maksimalne kontsentratsioon seerumis, mis on ligikaudu 38 nanogrammi/ml, saavutatakse pärast preparaadi ühekordset manustamist 1...2 tunniga. Biosaadavus on vahemikus 76...85%. Samaaegne manustamine koos toiduga ei mõjuta drospireooni biosaadavust.

Jaotumine

Suukaudse manustamise järgselt langeb drospireooni tase seerumis lõpliku poolväärtusajaga 31 tundi. Drospirenoon seotakse seerumi albumiiniga ning ei seonu suguhormooni siduva globuliini (SHBG, *sex hormone binding globulin*) ega kortikoidi siduva globuliiniga (CBG, *corticoid binding globulin*). Vaid 3...5% ravimi kogu seerumi kontsentratsioonist esineb vaba steroidina. Etinüülöstradioli poolt indutseeritud SHBG kontsentratsiooni tõus ei mõjuta drospireooni seostumist seerumi proteiiniga. Drospireooni keskmine jaotusmaht on $3,7 \pm 1,2$ l/kg.

Biotransformatsioon

Suukaudse manustamise järgselt metaboliseerub drospirenoon ulatuslikult. Põhilised metaboliidid plasmas on drospireooni happevorm, mis tekib laktoonringi avanemisel ja 4,5-dihüdro-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 seerumi metaboolne kliirens on $1,5 \pm 0,2$ ml/min/kg. Drospirenoon eritub muutumatul kujul vaid väga väikeses koguses. Drospirenooni metaboliidid erituvad rooja ja uriiniga vahekorras 1,2:1,4. Metaboliitide eritumise poolväärtusaeg uriini ja roojaga on ligikaudu 40 tundi.

Püsiv plasmakontsentratsioon

Ravitsükli ajal saavutatakse drospirenooni maksimaalne kontsentratsioon plasmas, mis on ligikaudu 70 nanogrammi/ml, ligikaudu 8 päeva pärast ravi algust. Lõpliku poolväärtusaja ning annustamisintervalli vahelisest suhtarvust tingituna tõuseb drospirenooni seerumitase ligikaudu kolmekordseks.

Patsientide erirühmad

Neerukahjustuse mõju

Kergekujulise neerukahjustusega naistel (kreatiniini kliirens CLcr 50...80 ml/min) oli drospirenooni kontsentratsioon seerumis võrreldav normaalse neerufunktsiooniga patsientide omaga. Normaalse neerufunktsiooniga patsientidega võrreldes oli mõõduka neerukahjustusega naistel (CLcr 30...50 ml/min) drospirenooni kontsentratsioon seerumis keskmiselt 37% kõrgem. Drospirenoonravi oli ka kerge ja mõõduka neerukahjustusega patsientidele hästi talutav. Drospirenoonravi ei avaldanud seerumi kaaliumi kontsentratsioonile kliiniliselt olulist mõju.

Maksakahjustuse mõju

Võrreldes normaalse maksafunktsiooniga patsientidega vähenes üksikannusega uuringus mõõduka maksafunktsiooni häirega vabatahtlikel kliirens suukaudsel manustamisel (CL/f) ligikaudu 50%. Mõõduka maksafunktsiooni häirega patsientidel täheldatud drospirenooni kliirensi vähenemine

võrreldes normaalse maksafunktsiooniga vabatahtlikega ei põhjastanud kahe vabatahtlike grupi vahel nähtavaid erinevusi seerumi kaaliumi kontsentratsioonides. Isegi diabeedi ja samaaegse spironolaktoonravi puhul (kaks tegurit, mis võivad soodustada hüperkaleemia teket) ei täheldatud seerumi kaaliumi kontsentratsiooni tõusu üle normaalse vahemiku ülemise limiidi. Sellest võib järeldada, et kerge ja mõõduka maksafunktsiooni häirega (Child-Pugh B) patsientidele on drospirenoon hästi talutav.

Etnilised grupid

Kliiniliselt olulisi erinevusi drospirenooni või etüüülöstradiooli farmakokineetikas jaapanlaste ja kaukaaslaste vahel ei ole täheldatud.

Etüüülöstradiool

Imendumine

Suukaudsel manustamisel imendub etüüülöstradiool kiirelt ja täielikult. Pärast ühekordset suukaudset manustamist saavutatakse maksimaalne kontsentratsioon seerumis (ligikaudu 33 pikogrammi/ml) 1...2 tunniga. Presüsteemse konjugatsiooni ja esmase maksapassaaži tulemusena on absoluutne biosaadavus ligikaudu 60%. Koos toiduga manustamisel vähenes etüüülöstradiooli biosaadavus ligikaudu 25%-l uuritavatest patsientidest. Ülejäänud patsientidel selliseid muutusi ei täheldatud.

Jaotumine

Etüüülöstradiooli tase seerumis alaneb kahefaasiliselt. Lõplikku dispositsioonifaasi iseloomustav poolväärtusaeg on ligikaudu 24 tundi. Etüüülöstradiool on suures ulatuses mittespetsiifiliselt seotud seerumi albumiiniga (ligikaudu 98,5%) ning ta indutseerib SHBG ja CBG (kortikoide siduv globuliin) kontsentratsiooni tõusu seerumis. Etüüülöstradiooli jaotusruumala on ligikaudu 5 l/kg.

Biotransformatsioon

Soolestikus ja maksas toimub ulatuslik etüüülöstradiooli esmane metabolism. Etüüülöstradiool metaboliseeritakse peamiselt aromaatses hüdrosüülimise teel, kuid moodustub ka erinevaid hüdrosüülituid ja metüülituid metaboliite, mis esinevad nii vabade metaboliitide kui ka glükuroniidide ja sulfaatide konjugaatidena. Etüüülöstradiooli metaboolne kliirens on ligikaudu 5 ml/min/kg.

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

Eritumine

Etüüülöstradiool ei eritu olulisel määral muutumatul kujul. Etüüülöstradiooli metaboliidid erituvad uriini ja sapiga vahekorras 4:6. Metaboliitide eritumise poolväärtusaeg on ligikaudu 1 päev.

Püsiv plasmakontsentratsioon

Püsiv ravimi plasmakontsentratsioon saavutatakse ravitsükli teises pooles ning etüüülöstradiooli seerumitase tõuseb ligikaudu 2,0...2,3 korda.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Loomkatsetes piirdusid drospirenooni ja etüüülöstradiooli toimed tuntud farmakoloogiliste toimetega. Reproduktsoonitoksilisuse uuringud loomadel näitasid embrüotoksilist ja fetotoksilist toimet, mida peetakse liigispetsiifiliseks. Yasminelle kliinilistest annustest suuremate annuste manustamisel täheldati toimet seksuaalsele diferentseerumisele roti lootel. Ahvi lootel sellist toimet ei täheldatud.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Tableti sisu

Laktoosmonohüdraat

Maisitärklis

Magneesiumstearaat (E470b)

Tableti kate

Hüpromelloos (E464)

Talk (E553b)

Titaandioksiid (E171)

Raudoksiidi punane pigment (E172)

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

5 aastat.

6.4 Säilitamise eritingimused

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Läbipaistev PVC/alumiinium blisterpakend.

Pakendi suurused:

21 tabletti

3x21 tabletti

6x21 tabletti

13x21 tabletti

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

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

514706

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 18.05.2006

Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 06.03.2015

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

oktoober 2020