

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Jangee 0,02 mg/3 mg, õhukese polümeerikattega tabletid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 0,02 mg etinüülöstradiooli ja 3 mg drospirenooni

INN. *Ethinylestradiolum, drospirenonum.*

Teadaolevat toimet omav abiaine: üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 44 mg laktoosmonohüdraati.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Õhukese polümeerikattega tablett.

Roosad ümmargused õhukese polümeerikattega tabletid, diameetriga ligikaudu 5,7 mm.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Raseduse vältimine.

Jangee 0,02 mg/3 mg 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

Annustamine

Kuidas Jangee 0,02 mg/3 mg võtta

Tablette tuleb võtta iga päev ligikaudu samal ajal, blisterpakendil näidatud järjekorras, vajadusel vähese koguse veega. Võtta tuleb üks tablett ööpäevas 21 päeva järjest. Enne iga järgneva pakendi alustamist tuleb pidada 7-päevane tabletivaba intervall, mille jooksul esineb menstruatsioonilaadne vereeritus. See algab tavaliselt 2...3. päeval pärast viimase tableti võtmist ning ei pruugi lõppeda enne järgmise pakendi alustamist.

Kuidas alustada Jangee 0,02 mg/3 mg võtmist

- Eelnevalt ei ole hormonaalseid rasestumisvastaseid preparaate kasutatud (viimase kuu vältel). Tablettide võtmine peab algama naise normaalse tsükli esimesel päeval (st menstruaalverejooksu esimene päev).

- Üleminek kombineeritud hormonaalselt kontratseptiivilt (kombineeritud suukaudne kontratseptiiv (KSK), tuperõngas või transdermaalne plaaster)

Jangee 0,02 mg/3 mg võtmist tuleb alustada eelistatult päeval, mis järgneb eelneva KSK viimase aktiivse pilli võtmisele, kuid hiljemalt päeval, mis järgneb eelneva KSK tavalisele tabletivabale või platseebotablettide intervallile. Tuperõnga või transdermaalse plaastri puhul tuleb eelistatult alustada

Jangee 0,02 mg/3 mg võtmist vahendi eemaldamise päeval, kuid hiljemalt päeval, mil pidi toimuma järgmine kasutuselevõtmine.

- Üleminekul ainult progestageenmeetodilt (ainult progestageeni sisaldav rasestumisvastane tablett e „pill“, süst, implantaat) või progestageeni vabastavalt emakasiseselt vahendilt (ESV) Naine võib ainult progestageeni sisaldavalt pillilt ümber lülituda suvalisel päeval (implantaadi või ESV puhul selle eemaldamise päeval; süstitava vahendi kasutamisel päeval, millal peaks tehtama järgmine süst), kuid kõigil neil juhtudel on soovitatav kasutada esimese 7 tableti võtmise päeval lisaks barjäärimeetodit.

- Esimese trimestri aborti järgselt Alustada võib koheselt. Sel juhul ei ole vaja kasutada täiendavaid rasestumisvastaseid meetmeid.

- Sünnituse või teise trimestri aborti järgselt Soovitatav on alustada 21...28-ndal sünnituse või teise trimestri aborti järgsel päeval. Kui alustatakse hiljem, on soovitatav esimese 7 tableti võtmise päeval kasutada lisaks barjäärimeetodit. Kui vahekord on siiski eelnevalt toimunud, tuleb enne KSK-ga alustamist välistada rasedus või oodata ära esimene menstruatsioon.

Rinnaga toitvate naiste kohta vt lõik 4.6.

Kui tablett jäi võtmata

Kui tableti võtmine on hilineanud **vähem kui 12 tundi**, siis on rasestumisvastane toime säilinud. Võtmata jäänud tablett tuleb võtta niipea, kui see meenub ning edasised tabletid tuleb võtta tavalisel kellaajal.

Kui tableti võtmine on hilineanud **rohkem kui 12 tundi**, siis võib rasestumisvastane toime olla nõrgenenud. Unustatud tablettide korral on vaja järgida kahte põhireeglit:

1. tablettide võtmises ei tohi tekkida pikemat pausi kui 7 päeva;
2. hüpotaalamus-hüpofüüs-munasari telje adekvaatseks pärssimiseks on vajalik 7 päeva tablettide vahetpidamatut kasutamist.

Sellest lähtudes võib anda järgnevaid soovitusi:

- **Nädal 1**

Kasutaja peab võtma viimase võtmata jäänud tableti niipea, kui see talle meelde tuleb, isegi kui see tähendab kahe tableti samaaegset võtmist. Seejärel tuleb tablettide võtmist jätkata tavalisel ajal. Järgneva 7 päeva jooksul tuleb lisaks kasutada ka barjäärimeetodit, näiteks kondoomi. Kui vahekord leidis aset eelnenud 7 päeva jooksul, siis tuleb arvestada võimaliku rasedusega. Mida rohkem tablette on vahele jäänud ning mida lähemale jääb see regulaarsele tabletivabale faasile, seda suurem on rasestumise risk.

- **Nädal 2**

Kasutaja peab võtma viimase võtmata jäänud tableti niipea, kui see talle meelde tuleb, isegi kui see tähendab kahe tableti samaaegset võtmist. Seejärel tuleb järgmiste tablettide võtmist jätkata tavalisel ajal. Kui naine on enne vahelejäänud tabletti 7 päeva jooksul korralikult tablette võtnud, siis puudub vajadus kasutada lisaabinõusid raseduse vältimiseks. Kui aga võtmata on jäänud rohkem kui 1 tablett, siis tuleks soovitada lisavahendeid raseduse vältimiseks 7 päeva jooksul.

- **Nädal 3**

Rasestumisvastase toime nõrgenemise risk on suur läheneva 7-päevase tabletivaba intervalli tõttu. Rasestumisvastase kaitse vähenemist saab siiski vältida, reguleerides tablettide võtmise graafikut. Kasutades ühte järgnevast võimalusest, ei teki vajadust rasestumisvastaste lisaabinõude järele. Seda tingimusel, et vahelejäänud tabletile eelnevad 7 päeva on korralikult tablette võetud. Kui see aga nii ei ole, tuleb kasutada esimest kahest järgnevast võimalusest ning ka lisakaitsevahendeid järgmise 7 päeva jooksul.

1. Kasutaja peab võtma viimase võtmata jäänud tableti niipea, kui see talle meelde tuleb, isegi kui see tähendab kahe tableti samaaegset võtmist. Seejärel tuleb tablettide võtmist jätkata tavalisel ajal. Järgmise blisterpakendiga tuleb alustada kohe pärast eelmise lõpetamist, st pakendite vahele ei jäeta intervalli. Kasutajal ei ilmne tõenäoliselt menstruatsioonilaadset vereeritust enne, kui teise pakendi toimeainet sisaldavad tabletid on lõpuni kasutatud, kuid tal võib esineda määrivat vereeritust või läbimurdeveritsust tablettide võtmise ajal.
2. Naisele võib soovitada ka tablettide võtmise lõpetamist käigusolevast blisterpakendist. Seejärel peab ta pidama 7-päevase tabletivaba intervalli, kaasa arvatud tablettide võtmatajätmise päevad, ning seejärel jätkama uue blisterpakendiga.

Kui naisel jäi tablett võtmata ning sellele järgnevalt ei tekkinud esimese tavalise tabletivaba intervalli ajal menstruatsioonilaadset vereeritust, tuleb arvestada võimaliku rasedusega.

Soovitused seedetrakti häirete puhul

Raskete mao- ja seedetrakti häirete esinemise korral (näiteks oksendamine või kõhulahtisus) ei pruugi imendumine olla täielik ning tuleb kasutada rasestumisvastast lisameetodit. Kui 3...4 tundi pärast tableti võtmist esineb oksendamine, tuleb võtta uus (asendus-) tablett niipea kui võimalik. Uus tablett tuleb võtta võimaluse korral hiljemalt 12 tunni jooksul pärast tavapärasest tabletivõtmise aega. Kui möödunud on rohkem kui 12 tundi, tuleb kasutada lõigus 4.2 toodud vahelejäänud tablettide kohta käivaid nõuandeid („Kui tablett jäi võtmata“). Kui naine ei soovi senist tabletivõtmise graafikut muuta, peab ta võtma lisatableti(d) teisest blisterpakendist.

Kuidas menstruatsioonilaadset vereeritust edasi lükata

Menstruatsioonilaadse vereerituse edasilükkamiseks tuleb alustada uue Jangee 0,02 mg/3 mg pakendiga ilma tabletivaba perioodita. Tsükli võib pikendada vastavalt soovile kuni teise pakendi lõppemiseni. Tsükli pikendamise ajal võib tekkida läbimurdeveritsus või määriv vereeritus. Regulaarset Jangee 0,02 mg/3 mg võtmist jätkatakse pärast tavalist 7-päevast tabletivaba intervalli.

Kui soovitakse menstruatsiooni algust nihutada mõnele teisele, senikasutatavast skeemist erinevale nädalapäevale, tuleb tabletivaba intervalli lühendada vastavalt nii mitu päeva kui soovitakse. Mida lühemaks jääb intervall, seda väiksem on menstruatsioonilaadse vereerituse esinemise võimalus ning seda suurem on läbimurdeveritsuse ja määriva vereerituse võimalus teise pakendi kasutamise ajal (sarnaselt tsükli pikendamisele).

Manustamisviis

Suukaudne.

4.3 Vastunäidustused

Kombineeritud suukaudseid kontratseptiive (KSK) ei tohi alltoodud seisundite esinemisel kasutada. Kui mõni neist seisunditest ilmneb esmakordselt KSK-de kasutamise ajal, tuleb preparaadi kasutamine koheselt lõpetada.

- Ülitundlikkus toimeainete või lõigus 6.1 loetletud mis tahes aine suhtes.
- Venosne trombemboolia (VTE) või selle tekkerisk
 - Venosne trombemboolia – käesolev (antikoagulant-ravil) või anamneesis (nt süvaveenitromboos või kopsuemboolia).
 - Teadaolev pärilik või omandatud eelsoodumus venosse 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 liikumatusega (vt lõik 4.4).
 - Mitme riskifaktori esinemisest põhjustatud venosse 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 (kardioliipinivastased 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 pole normaliseerunud.
- Raske neerupuudulikkus või äge neerukahjustus.
- Maksakasvaja (hea- või pahaloomuline) käesolevalt või anamneesis.
- Teadaolev või kahtlustatav suguhormoonidest sõltuv (näiteks suguelundite või rinnanäärmete) pahaloomuline kasvaja.
- Ebaselge etioloogiaga vaginaalne verejooks.
- Jangee on vastunäidustatud samaaegse ravi korral 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 Jangee 0,02 mg/3 mg 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 Jangee 0,02 mg/3 mg kasutamine tuleb katkestada.

VTE või ATE kahtlusel või diagnoosi kinnitamisel tuleb kombineeritud hormonaalse kontratseptiivi (KHK) kasutamine katkestada. Juhul kui alustatakse hüübimisvastast ravi, tuleb alustada sobivate alternatiivsete rasestumisvastase vahendite kasutamist antikoagulantravi teratogeensuse tõttu (kumariinid).

- Vereringehäired

Venoosse trombemboolia (VTE) risk

Mis tahes kombineeritud hormonaalse kontratseptiivi kasutamine suurendab venoosse trombemboolia (VTE) tekkeriski võrreldes mittekasutamisega. **Levonorgestreeli, norgestimaati või noretisterooni sisaldavad ravimid on madalaima VTE tekkeriskiga. Teistel ravimitel, nt Jangee 0,02 mg/3 mg, 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 Jangee 0,02 mg/3 mg 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.

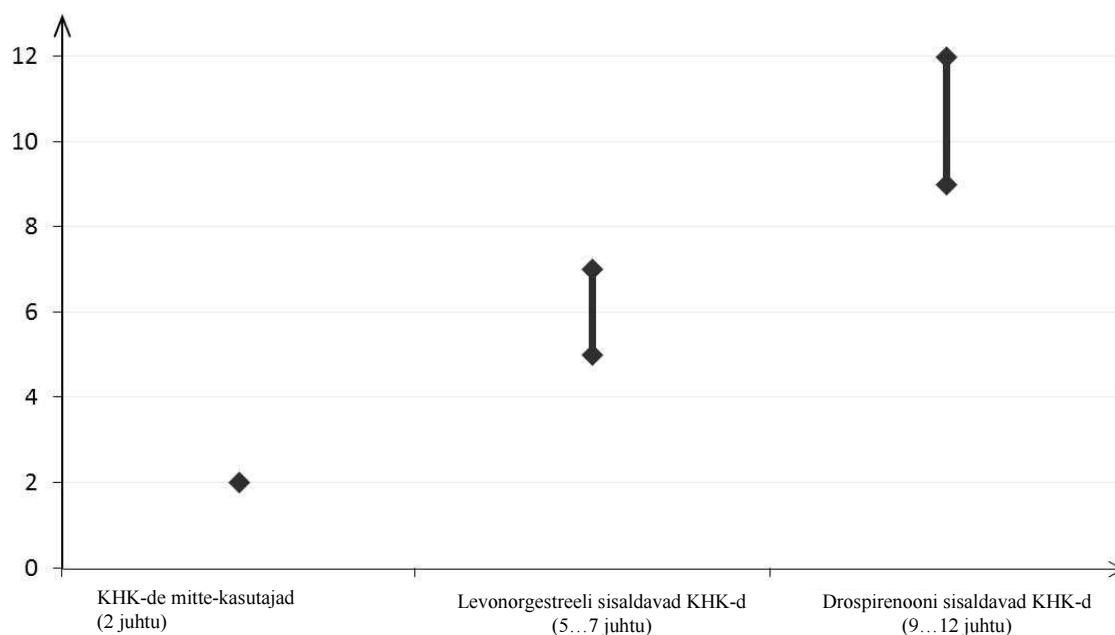
VTE võib 1...2% juhtudest lõppeda surmaga.

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.

VTE juhtude arv 10 000 naise kohta ühes aastas

VTE juhtude arv



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).

Jangee 0,02 mg/3 mg 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	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.

Märkus: ajutine liikumatus, sh lennureis kestusega üle 4 tunni, võib samuti olla VTE riskifaktoriks, eriti naistel, kellel esineb ka teisi riskifaktoreid	Kui Jangee 0,02 mg/3 mg 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 jalgas, 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). Jangee 0,02 mg/3 mg 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 tromboembolia 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 (*transient ischaemic attack*, TIA).

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, seedehäired või lämbumistunne;
- higistamine, iiveldus, oksendamine või pearinglus;
- äärmine nõrkus, ärevus või õhupuudus;
- kiire või ebakorrapärane südamerütm.

- Tuumorid

Mõnedes epidemioloogilistes uuringutes on pikaajalistel KSK-de kasutajatel (> 5 aastat) esinenud suurenenud emakakaelavähi tekkerisk, kuid esinevad vastuolud küsimuses, kuivõrd see on seotud seksuaalkäitumise ja muudest faktoritest tulenevate segavate mõjudega (nagu inimese papilloomiviiruse (HPV) esinemine).

Läbi viidud 54 epidemioloogilise uuringu metaanalüüs näitas, et hetkel KSK-sid kasutavatel naistel on rinnanäärmevähi suhteline risk natuke suurenenud (RR = 1,24). Risk taandub järk-järgult 10 aasta jooksul pärast KSK-de kasutamise lõpetamist. Kuna rinnavähk on alla 40 aastaste naiste seas harv, siis on praeguste ja hiljutiste KSK kasutajate hulgas diagnoositud rinnavähi juhtude 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 pikaajalistel kasutajatel diagnoositud rinnavähi juhud kalduvad olema kliiniliselt varasemas arengustaadiumis kui mitte kunagi kasutajatel.

Harva on KSK-de kasutajatel esinenud healoomulisi ning veelgi harvem pahaloormulisi maksakasvajaid. Need võivad üksikjuhtudel põhjustada eluohtlikku verejooksu kõhuõõnde. Tugeva

ülakõhuvalu, maksa suurenemise või kõhusise verejooksu nähtude tekke korral KSK-de kasutajatel tuleb arvestada diferentsiaaldiagnoosis ka maksakasvaja võimalusega.

Suureannuseliste KSK-de (50 mikrogrammi etüüülöstradioli) kasutamine vähendab endomeetriumi ja munasarjavähi tekkeriski. Siiani ei teata, kas see kehtib ka väikseannuseliste KSK-de kasutamisel.

ALAT aktiivsuse tõus

Kliinilistes uuringutes C-hepatiiti põdevate patsientidega, kes said raviks ombitasviiri/ paritapreviiri/ ritonaviiri ja dasabuviiri sisaldavaid ravimeid koos ribaviriiniga või ilma, esines transaminaaside (ALAT) aktiivsuse suurenemist 5 korda üle normvahemiku ülempiiri (ULN) märkimisväärselt sagedamini naistel, kes kasutasid etüüülöstradioli sisaldavaid ravimeid, nt kombineeritud hormonaalsed kontratseptiivid (vt lõigud 4.3 ja 4.5).

- Muud seisundid

Jangee 0,03 mg/3 mg progestiini komponent on kaaliumi säästvate omadustega aldosterooni antagonist. Enamikel juhtudel ei ole oodata kaaliumitaseme tõusu. Ühes kliinilises uuringus suurenes siiski kerge või mõõduka neerukahjustusega patsientidel drospireooni võtmise ajal samaaegse kaaliumi säästvate ravimite kasutamise vahesel määral, kuid mitte märkimisväärselt, seerumi kaaliumitase. Seega on soovitatav kontrollida neerupuudulikkusega ja ravieelselt normi ülemisel piiril oleva kaaliumitasemega patsientidel seerumi kaaliumitaset esimese ravitsükli ajal, seda eriti samaaegsel kaaliumisäästvate ravimite kasutamisel. 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 väikest vererõhu tõusu, on kliiniliselt märkimisväärselt vererõhu tõusu esinenud harva. Ainult neil harvadel juhtudel on KSK-de kasutamise kohene lõpetamine õigustatud. Kui KSK kasutamise eelnevalt esinenud hüpertensiooni taustal tekivad kestvalt tõusnud vererõhu näitajad või oluliselt tõusnud vererõhk, mida ei saa kontrollida hüpertensioonivastase raviga, tuleb KSK kasutamine lõpetada. Vajadusel võib KSK kasutamist jätkata, kui hüpertensioonivastase raviga saavutatakse normi piiresse jäävad vererõhu näitajad.

Järgmised seisundid võivad ilmneda või ägeneda nii raseduse kui ka KSK-de kasutamise ajal, kuid tõendus seose kohta KSK-de kasutamise ei ole lõplik: kolestaasiga seotud ikterus ja/või nahasügelamine; sapikivide teke; porfüüria; süsteemne erütematoosluupus; hemolüütilis-ureemiline sündroom; Sydenhami korea; gestatsioonih herpes; otoskleroosiga seotud kuulmise halvenemine.

Päriliku angioödeemiga naistel võivad eksogeensed östrogeenid esile kutsuda või ägestada angioödeemi sümptomeid.

Ägedate või krooniliste maksafunktsiooni häirete puhul võib ilmneda vajadus KSK-de võtmise katkestamiseks kuni maksafunktsiooni näitajad on normaliseerunud. Raseduse või varasema suguhormoonide kasutamise ajal esinenud kolestaatilise ikteruse ja/või nahasügeluse taastumisega seoses tuleb KSK-de kasutamine peatada.

Kuigi KSK-d võivad mõjutada perifeerset insuliini resistentsust ja glükoositolerantsi, ei ole madalaannuselisi KSK-sid (< 0,05 mg etüüülöstradioli) kasutavatel diabeetikutel vajadust muuta insuliinravi režiimi. Siiski on vajalik hoolikas KSK-d kasutava diabeetiku järelevalve, seda eriti varases KSK kasutamise staadiumis.

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

Aeg-ajalt võivad esineda kloasmid, iseäranis neil naistel, kellel on esinenud rasedusaegseid kloasme. Naised kellel on kalduvus kloasmide tekkele, peaksid KSK-de kasutamise ajal hoiduma otsese päikesevalguse ning ultraviolettkiirguse eest.

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.

Meditsiiniline läbivaatus /konsultatsioon

Enne Jangee 0,02 mg/3 mg 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 Jangee 0,02 mg/3 mg 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.

Naisi tuleb teavitada, et suukaudsed kontratseptiivid ei kaitse nakatumise eest HIV-i (AIDS) ega teistesse sugulisel teel levivatesse haigustesse.

Vähenenud efektiivsus

KSK-de toime võib väheneda näiteks seoses võtmata jäänud tablettidega (vt lõik 4.2), seedetrakti häiretega (vt lõik 4.2) või samaaegselt manustatud ravimitega (vt lõik 4.5).

Vähenenud tsükli kontroll

KSK-de kasutamise ajal võivad ilmned ebaregulaarsed vereeritused (määriv vereeritus või läbimurdeveritus), eriti esimeste kasutamiskuude jooksul. Seetõttu on ebaregulaarset veritsust võimalik hinnata alles pärast ravimiga kohanemist, mille kestus on ligikaudu kolm tsükli.

Kui veritsused jäävad ebaregulaarseteks või muutuvad ebaregulaarseteks pärast eelnevalt regulaarseid tsükleid, tuleb arvestada mittehormonaalse põhjusega ning rakendada adekvaatseid diagnostilisi meetmeid maliigsuse või raseduse välistamiseks. Kõne alla tuleb ka küretaaž.

Mõnel naisel ei pruugi tabletivaba intervalli ajal menstruatsioonilaadset vereeritust esineda. Juhul kui naine on võtnud KSK-sid vastavalt lõigus 4.2 toodud juhendile, siis on vähetõenäoline, et naine on rase. Kui aga tablette pole enne esimest vahelejäänud vereeritust võetud vastavalt juhiste või kui vahele on jäänud kaks menstruatsioonilaadset vereeritust, tuleb enne KSK võtmise jätkamist välistada raseduse võimalus.

See ravimpreparaat sisaldab 44 mg laktoosi ühes tabletis. Harvaesineva päriliku galaktoositalumatuse, täieliku laktaasipuudulikkuse või glükoos-galaktoosi malabsorptsiooniga patsiendid ei tohi seda ravimit kasutada.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Märkus: Võimalike koostoimete kindlakstegemiseks tuleb lugeda koosmanustatavate ravimiteomaduste kokkuvõtteid.

Farmakodünaamilised koostoimed

Samaaegse ravi korral ombitasviiri/ paritapreviiri/ ritonaviiri ja dasabuviiri sisaldavate ravimitega koos ribaviriiniga või ilma, esines risk transaminaaside (ALAT) aktiivsuse suurenemiseks (vt lõigud 4.3 ja 4.4). Seetõttu peavad Jangee kasutajad enne nimetatud kombinatsioonravi alustamist üle minema alternatiivsele kontratseptsiooni meetodile (nt ainult progesteriini sisaldav kontratseptiiv või

mittehormonaalne vahend). Jangee võtmist tohib uuesti alustada 2 nädalat pärast nimetatud kombinatsioonravi lõpetamist.

- Teiste ravimite toimed Jangee 0,02 mg/3 mg'le
Koostoimeid võib esineda kasutamisel koos mikrosomaalseid ensüüme indutseerivate ravimitega, mille tagajärjel võib kiireneeda suguhormoonide kliirens, mis võib põhjustada nn läbimurdeveritsust ning/või rasestumisvastase toime ebaõnnestumist.

Ravi

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

Lühiajaline ravi

Naised, kes võtavad samaaegselt ensüüme indutseerivaid ravimeid, peavad lisaks KSK-le kasutama ajutiselt barjäärimeetodit või mõnda muud rasestumisvastast meetodit. Barjäärimeetodit peab kasutama ravimite koosmanustamise kogu perioodi vältel ning 28 päeva pärast ravi lõpetamist. Kui ravimi võtmise aeg jätkub ka pärast toimeaineid sisaldavate tablettide lõppemist KSK pakendist, tuleb platseebotabletid hävitada ja kohe alustada uue KSK pakendiga.

Pikaajaline ravi

Pikaajalise ravi korral maksaensüüme indutseerivate ravimitega on soovitatav kasutada mõnda muud, mittehormonaalset rasestumisvastast meetodit.

Kirjanduses on kirjeldatud alljärgnevat 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 ja võimalik, et ka felbamaat, griseofulviin, okskarbasepiin, topiramaat ning naistepuna ürti (*Hypericum perforatum*) sisaldavad taimsed ravimid.

Ained, millel on erinevad toimed KSK-de kliirensile

KSK-dega koosmanustamisel võivad mitmed HIV-proteaasi 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.

Ained, mis vähendavad KSK-de kliirensit (ensüümi inhibiitorid)

Võimalike koostoimete kliiniline tähtsus ensüümi inhibiitoritega ei ole teada.

Tugevatoimeliste CYP3A4 inhibiitorite koosmanustamine võib suurendada östrogeeni või progestiini või mõlema plasmakontsentratsioone.

Tugevatoimelise CYP3A4 inhibiitori ketokonasooli manustamine drospirenooni (3 mg ööpäevas) ja etünnüülöstradioli (0,02 mg ööpäevas) kombinatsiooni korduvannusega 10 päevases kliinilises uuringus suurendas drospirenooni ja etünnüülöstradioli AUC(0-24h) vastavalt 2,7 ja 1,4 korda. On näidatud, et etorikoksiibi manustamine annuses 60...120 mg ööpäevas suurendab etünnüülöstradioli plasmakontsentratsiooni vastavalt 1,4...1,6 korda, kui seda võeti koos kombineeritud hormonaalse kontratseptiiviga, mis sisaldas 0,035 mg etünnüülöstradioli.

Drospirenooni peamised metaboliidid plasmas tekivad ilma tsütokroom P450 süsteemi osaluseta. Selle süsteemi inhibiitorid ei mõjuta seega tõenäoliselt drospirenooni metabolismi.

- Jangee 0,02 mg/3 mg toime teistele ravimitele
Suukaudsed kontratseptiivid võivad mõjutada teatud toimeainete metabolismi. Vastavalt võivad toimeainete kontsentratsioonid plasmas ja kudedes suurenda (näiteks tsüklosporiini puhul) või väheneda (näiteks lamotrigiini puhul).

Markersubstraadina omeprasooli, simvastatiini ja midasolaami kasutatavate vabatahtlike naistega läbi viidud *in vitro* inhibitsiooniuringute ja *in vivo* koostoimeuuringute põhjal ei ole drospirenooni koostoime teiste toimeainete metabolismiga annuses 3 mg tõenäoline.

Kliinilised andmed näitavad, et etüüülöstradiool inhibeerib CYP1A2 substraatide kliirensit, mis tekitab nende nõrga (nt teofülliin) või mõõduka (nt tisanidiin) plasmakontsentratsiooni suurenemise.

- Muud koostoimete vormid
Ilma neerupuudulikkuseta patsientidel ei esinenud samaaegsel drospirenooni ja AKE inhibiitorite või mittesteroidsete põletikuvastaste ainete kasutamisel märkimisväärset toimet seerumi kaaliumitasemele. Siiski ei ole Jangee 0,02 mg/3 mg samaaegset kasutamist koos aldosterooni antagonistide või kaaliumi säästvate diureetikumidega uuritud. Sel juhul tuleb esimese ravitsükli jooksul mõõta seerumi kaaliumitaset. Vt ka lõik 4.4.

- Laboratoorsed analüüsid
Kontratseptiivsete steroidide kasutamine võib mõjutada teatud laboritestide tulemusi, sh maksa-, kilpnäärme-, neerupealise- ja neerufunktsiooni biokeemilisi näitajaid, kandjavalgude plasmaväärtust (näiteks kortikosteroide siduv globuliin ja lipiid/lipoproteiinfraktsioonid), süsivesikute metabolismi parameetreid, koagulatsiooni ja fibrinolüüsi parameetreid. Muutused jäävad üldiselt normaalse laborileiu piiridesse. Drospirenoon suurendab plasma reniini aktiivsust ja suurendab aldosterooni tasemeid tänu oma kergele antimineralokortikoidsele aktiivsusele.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Jangee 0,02 mg/3 mg ei ole näidustatud raseduse ajal.

Kui Jangee 0,02 mg/3 mg kasutamise ajal toimub rasestumine, tuleb ravimi manustamine koheselt lõpetada. Ulatuslikud epidemioloogilised uuringud ei ole näidanud ei sünnidefektide riski kasvu neil lastel, kelle emad kasutasid KSK-sid enne rasedust, ega teratogeenset toimet, kui KSK-d on tahtmatult kasutatud raseduse ajal.

Loomkatsed on näidanud kahjulikku toimet tiinuse ja imetamise ajal (vt lõik 5.3). Nendest loomkatsetest lähtuvalt ei saa välistada toimeainete hormonaalsest toimest tingitud kõrvaltoimete olemasolu. Siiski ei ole üldine kogemus KSK-de kasutamise kohta raseduse ajal näidanud tegelikke kõrvaltoimeid inimestel.

Olemasolevad andmed Jangee 0,02 mg/3 mg kasutamise kohta raseduse ajal ei ole piisavad, et otsustada Jangee 0,02 mg/3 mg kahjuliku toime üle rasedusele või loote või vastsündinu tervisele. Praeguseks puuduvad asjakohased epidemioloogilised andmed.

Sünnitusjärgsel perioodil tuleb arvesse võtta suurenenud VTE riski, kui taas alustatakse Jangee 0,02 mg/3 mg kasutamist (vt lõigud 4.2 ja 4.4).

Imetamine

KSK-de kasutamine võib mõjutada imetamist, kuna need võivad vähendada rinnapiima kogust ja muuta selle koostist. Seetõttu on üldiselt soovitatav KSK-de kasutamist jätkata alles pärast lapse rinnapiimast võõrutamist. Väike kogus kontratseptiivseid steroidhormoone ja/või nende metaboliite võib jõuda KSK kasutamise ajal rinnapiima. Need kogused võivad mõjutada last.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Puuduvad uuringud ravimi toime kohta autojuhtimisele ja masinate käsitlemise võimele. KSK-de kasutajatel ei ole täheldatud mõju autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimele.

4.8 Kõrvaltoimed

KSK kasutajatel esinevad tõsised kõrvaltoimed vt lõik 4.4.

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

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

Jangee 0,02 mg/3 mg kasutamise ajal on kirjeldatud järgnevaid ravimi kõrvaltoimeid:

Järgnevas tabelis on toodud ravimi kõrvaltoimed MedDRA organsüsteemi klasside järgi. Esinemissagedused põhinevad kliiniliste uuringute andmetel.

Organsüsteemi klass	Ravimi 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 suurenemine	
Psühhiaatrilised häired	Emotsionaalne labiilsus	Depressioon Närvilisus Unehäired Libiido vähenemine	
Närvisüsteemi häired	Peavalu	Paresteesia Peapööritus	
Kõrva ja labürindi kahjustused			Kuulmislangus
Silma kahjustused		Nägemishäired	
Südame häired		Ekstrasüstoolia Tahhükardia	
Vaskulaarsed häired		Kopsuemboolia Hüpertensioon Hüpotensioon Migreen Varikoossed veenid	Venoosne trombemboolia (VTE) Arteriaalne trombemboolia (ATE)
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired		Farüngiit	
Seedetrakti häired	Kõhuvalu	Iiveldus Oksendamine Gastroenteriit Kõhulahtisus Kõhukinnisus Seedetrakti häire	
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	Akne	Angioödeem Alopeetsia Ekseem Kihelus Nahalööve Kuiv nahk Seborröa Nahakahjustus	Nodosne erüteem Multiformne erüteem
Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused		Kaelavalu Valu jäsemetes Lihaskrambid	
Neerude ja kuseteede häired		Tsüstiit	

Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired	Valu rinnanäärmes Rinnanäärmete suurenemine Düsmenorröa Metrorraagia	Healoomuline rinnanäärme kasvaja Fibrotsüstilised rinnanäärmed Galaktorröa Munasarjatsüst Kuumahood Menstruatsioonihäired Amenorröa Menorraagia Vaginaalne kandidiaas Vaginiit Eritis tupest Vulvovaginaalne kahjustus Tupe kuivus Valu vaagna piirkonnas <i>Papanicolaou</i> testi kahtlane leid Libiido langus	
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid		Tursed Asteenia Valu Liigne janu Suurenenud higistamine	
Uuringud	Kehakaalu suurenemine	Kehakaalu vähenemine	

Konkreetsete reaktsioonide ning neile vastavate sünonüümide ja sarnaste seisundite kirjeldamisel on kasutatud kõige sobivamaid MedDRA termineid.

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

KHK-sid kasutavatel naistel on täheldatud suuremat riski arteriaalsete ning 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 on kirjeldatud lõigus 4.4:

- venoosne trombemboolia;
- arteriaalne trombemboolia;
- hüpertensioon;
- maksakasvajad;
- haigusseisundite teke või süvenemine, mille seost KSK-de kasutamisega ei ole lõplikult kinnitatud: Crohni tõbi, haavandiline koliit, epilepsia, emaka müoomid, porfüüria, süsteemne erütematoosluupus, gestatsioonih herpes, Sydenhami korea, hemolüütilis-ureemiline sündroom, kolestaatiline ikterus;
- kloasmid;
- ägedate või krooniliste maksafunktsiooni häirete korral võib ilmneda vajadus KSK-de võtmise katkestamiseks kuni maksafunktsiooni näitajad on normaliseerunud;
- päriliku angioödeemiga naistel võivad eksogeensed östrogenid angioödeemi sümptomeid esile kutsuda või ägestada.

Suukaudsete kontratseptiivide kasutajatel diagnoositakse rinnanäärmevähki veidi sagedamini. Et rinnanäärmevähki esineb alla 40-aastastel naistel harva, on rinnanäärmevähi diagnooside arvu kasv väike, võrreldes rinnanäärmevähi üldriskiga. Põhjuslik seos KSK-de kasutamisega ei ole teada. Edasise informatsiooni saamiseks vt lõigud 4.3 ja 4.4.

Koostoimed

Suukaudsete kontratseptiivide koostoimete tagajärjel teiste ravimitega (ensüüme indutseerivad ravimid), võib esineda läbimurdeveritsust ning/või rasestumisvastase toime ebaõnnestumist (vt lõik 4.5).

Võimalikest kõrvaltoimetest teavitamine

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

4.9 Üleannustamine

Puuduvad teated Jangee 0,02 mg/3 mg üleannustamise kohta. Arvestades üldist kogemust kombineeritud suukaudsete kontratseptiividega võivad esineda järgnevad sümptomid: iiveldus, oksendamine ning noortel tüdrukutel vähene vereeritus tupest. Antidoodid puuduvad, täiendav ravi on sümptomaatiline.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

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

Pearli indeks meetodi ebaõnnestumisel: 0,11 (kahepoolse 95% usaldusvahemiku ülemine piir: 0,60).
Üldine Pearli indeks (meetodi ebaõnnestumine + patsiendi viga): 0,31 (kahepoolse 95% usaldusvahemiku ülemine piir: 0,91).

Toimemehhanism

Jangee 0,02 mg/3 mg rasestumisvastane toime baseerub mitmete faktorite koostoimel, millest olulisimad on ovulatsiooni pärssimine ja emaka limaskestast muutused.

Farmakodünaamilised toimed

Jangee 0,02 mg/3 mg on etüüülöstradiooli ja progestageen drospirenooni sisaldav kombineeritud suukaudne kontratseptiiv. Raviannustes omab drospirenoon ka antiandrogeenset ja kerget antimineralokortikoidset aktiivsust. Sellel puudub östrogeenne, glükokortikoidne ja antiglükokortikoidne aktiivsus. See annab drospirenoonile loomuliku progesterooni sarnase farmakoloogilise profiili.

Kliinilistes uuringutes on leitud, et Jangee 0,02 mg/3 mg kerged antimineralokortikoidsed omadused põhjustavad mõningaid antimineralokortikoidseid toimeid.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Drospirenoon

Imendumine

Suukaudsel manustamisel imendub drospirenoon kiirelt ja peaaegu täielikult. Maksimaalne toimeaine kontsentratsioon seerumis, mis on ligikaudu 38 ng/ml, saavutatakse pärast ühekordset manustamist ligikaudu 1...2 tunniga. Biosaadavus jääb vahemikku 76...85%. Toiduga koos manustamine ei mõjuta drospirenooni biosaadavust.

Jaotumine

Suukaudsel manustamisel vähenevad seerumi drospirenoonitasemed lõpliku poolväärtusajaga 31 tundi. Drospirenoon seondub seerumi albumiiniga ja ei seonu suguhormooni siduva globuliiniga (*sex hormone binding globulin*, SHBG) ega kortikoide siduva globuliiniga (*corticoid binding globulin*, CBG). Ainult 3...5% kogu toimeaine seerumi kontsentratsioonist esineb vaba steroidina.

Etüüülöstradioli poolt indutseeritud SHBG kontsentratsiooni tõus ei mõjuta drospireooni seondumist seerumi proteiiniga. Drospireooni näiv jaotusruumala on keskmiselt $3,7 \pm 1,2$ l/kg.

Biotransformatsioon

Suukaudse manustamise järgselt metaboliseerub drospireoon suure osas. Peamised metaboliidid plasmas on drospireooni happeline vorm, mis tekib laktoonringi avanemisel ja 4,5-dihüdro-drospireoon-3-sulfaat. Need mõlemad tekivad ilma tsütokroom P450 süsteemi osaluseta.

Drospireoon metaboliseerub vähesel määral tsütokroom P450 3A4 osalusel ning sellel on *in vitro* näidatud seda ensüümi ja tsütokrome P450 1A1, P450 2C9 ja P450 2C19 inhibeerivat toimet.

Eritumine

Drospireooni metaboolne kliirens seerumis on $1,5 \pm 0,2$ ml/min/kg. Ainult tühine kogus drospireooni eritub muutumatu kujul. Drospireooni metaboliidid erituvad rooja ja uriiniga vahekorras ligikaudu 1,2:1,4. Uriini ja roojaga erituvate metaboliitide poolväärtusaeg on ligikaudu 40 tundi.

Tasakaalukontsentratsioon

Ravitsükli jooksul saavutatakse drospireooni seerumi maksimaalne tasakaalukontsentratsioon (ligikaudu 70 ng/ml) ligikaudu 8 ravipäevaga. Lõpliku poolväärtusaja ning annustamisintervalli vahelisest suhtarvust tingituna tõuseb drospireooni seerumitase ligikaudu kolmekordseks.

Patsientide erirühmad

Neerukahjustuse mõju

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

Maksakahjustuse mõju

Normaalse maksafunktsiooniga patsientidega võrreldes vähenes üksikannusega uuringus mõõduka maksafunktsiooni häirega vabatahtlikel kliirens suukaudsel manustamisel (CL/F) ligikaudu 50%. Mõõduka maksafunktsiooni häirega vabatahtlikel leitud drospireooni kliirensi vähenemine ei põhjustanud 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 normi ülemise piiri. Sellest võib järeldada, et kerge või mõõduka maksafunktsiooni häirega (Child-Pugh B) patsientidele on drospireoon hästi talutav.

Etmilised grupid

Drospireooni või etüüülöstradioli farmakokineetikas ei ole Jaapani ja heledanahaliste naiste vahel leitud kliiniliselt olulisi erinevusi.

Etüüülöstradiool

Imendumine

Suukaudsel manustamisel imendub etüüülöstradiool kiirelt ja täielikult. Pärast ühekordset suukaudset manustamist saavutatakse maksimaalne plasmakontsentratsioon (33 pg/ml) 1...2 tunniga. Absoluutne biosaadavus on tänu presüsteemsele konjugeerimisele ja esmasele maksapassaažile ligikaudu 60%. Koos toiduga manustamisel vähenes etüüülöstradioli biosaadavus ligikaudu 25%-l uuritavatest patsientidest. Ülejäänud patsientidel selliseid muutusi ei täheldatud.

Jaotumine

Etüüülöstradioli tase plasmas väheneb kahefaasiliselt, terminaalset dispositsioonifaasi iseloomustav poolväärtusaeg on ligikaudu 24 tundi. Etüüülöstradiool seondub ulatuslikult, ent mittespetsiifiliselt seerumi albumiiniga (ligikaudu 98,5%) ja indutseerib SHBG ja kortikosteroidide siduva globuliini

(CBG) kontsentratsiooni suurenemist seerumis. Näiva jaotusruumalana on registreeritud ligikaudu 5 l/kg.

Biotransformatsioon

Etinüülöstradiool läbib presüsteemse konjugeerimise nii peensoole limaskestas kui maksas. Etinüülöstradiool metaboliseerub peamiselt läbi aromaatsa hüdrosüleerumise, kuid moodustub ka mitmeid hüdrosüleeritud ja metüleeritud metaboliite, mis esinevad vabade metaboliitidena või glükuroniid- ja sulfaatkonjugaatidena. Etinüülöstradioli metaboolse kliirensi tase on ligikaudu 5 ml/min/kg.

Eritumine

Etinüülöstradiool ei eritu olulisel määral muutumatul kujul. Etinüülöstradioli metaboliidid erituvad uriini ja sapiga vahekorras 4:6, poolväärtusajaga ligikaudu 1 päev.

Tasakaalukontsentratsioon

Tasakaalukontsentratsioon saavutatakse ravitsükli teises pooles ning etinüülöstradioli seerumitase tõuseb ligikaudu 2,0 kuni 2,3 korda.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Laboriloomadel piirdusid drospirenooni ja etinüülöstradioli toimed teadaolevate farmakoloogiliste toimetega. Täpsemalt näitasid reproduktiivtoksilisuse uuringud loomadel embrüotoksilist ja fetotoksilist toimet. Neid toimeid peetakse liigispetsiifiliseks. Annustel, mis ületasid Jangee 0,02 mg/3 mg kasutajate annuseid, kirjeldati toimet seksuaalsele diferentseerumisele roti lootel, kuid mitte ahvi lootel.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Tableti sisu:

laktoosmonohüdraat,
eelželatiniseeritud maisitärklis,
povidoon K30,
naatriumkroskarmelloos,
polüsorbaat 80,
magneesiumstearaat

Tableti kate:

osaliselt hüdrolüüsitud polüvinüülalkohol,
titaandioksiid (E171),
makrogool 3350,
talk,
kollane raudoksiid (E172),
punane raudoksiid (E172),
must raudoksiid (E172).

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

3 aastat.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida temperatuuril kuni 30 °C

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Alumiiniumfooliumiga kaetud PVC/PVDC blistrid.

Pakendi suurused:

- 1 x 21 õhukese polümeerikattega tabletti
- 2 x 21 õhukese polümeerikattega tabletti
- 3 x 21 õhukese polümeerikattega tabletti
- 6 x 21 õhukese polümeerikattega tabletti
- 13 x 21 õhukese polümeerikattega tabletti

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Erinõuded puuduvad.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

UAB Exeltis Baltics
Islandijos pl. 209A
Kaunas, LT-49163
Leedu

8. MÜÜGILOA NUMBER

650509

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 02.11.2009

Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 14.09.2016

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Jaanuar 2019