

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

LluviEight 0,03 mg/3 mg, 28 õhukese polümeerikattega tabletti

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Kollased tabletid (toimeainet sisaldavad tabletid)

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 0,03 mg etüüülöstradioli ja 3 mg drospirenooni.
INN. *Ethinylestradiolum, drospirenonum*.

Teadaolevat toimet omav abiaine: üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 62 mg laktoosmonohüdraati.

Valged tabletid (platseebotabletid)

Tablett ei sisalda toimeainet

Teadaolevat toimet omav abiaine: üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 89,5 mg veevaba laktoosi.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Õhukese polümeerikattega tablett.

Toimeainet sisaldavad tabletid: Kollased, ümmargused õhukese polümeerikattega tabletid.

Platseebotabletid: Valged ümmargused õhukese polümeerikattega tabletid

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Raseduse vältimine.

LluviEight 0,03 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 LluviEight võtta

Tablette tuleb võtta iga päev enam-vähem samal ajal, vajadusel koos vähese vedelikuga, blisterpakendil osutatud järjekorras. Tablette tuleb võtta pidevalt. Tablette tuleb võtta üks tablett päevas 28 päeva järjest. Iga järgneva pakendiga alustatakse järgmisel päeval pärast viimase tableti võtmist eelmisest pakendist. Vereeritus algab tavaliselt 2...3. päeval platseebotablettide (viimane rida) manustamist ega pruugi lõppeda enne järgmise pakendiga alustamist.

Kuidas alustada LluviEight kasutamist

- Hormonaalseid rasestumisvastaseid vahendeid pole eelnevalt (möödunud kuul) kasutatud. Tablettide võtmist tuleb alustada naise normaalse menstruaaltsükli 1. päeval (st menstruaalverejooksu esimesel päeval).
- Üleminek kombineeritud hormonaalselt rasestumisvastaselt vahendilt (kombineeritud suukaudne rasestumisvastane vahend (KSRV), tuperõngas või nahaplaaster). LluviEight võtmist tuleb eelistatavalt alustada eelnevalt kasutatud KSRV viimase tableti (viimane toimeainet sisaldav tablett) võtmisele järgneval päeval, kuid hiljemalt eelnevalt kasutatud KSRV tavapärasele tabletivabale või platseebotablettide perioodile järgneval päeval. Tuperõngalt või nahaplaastrilt üleminekul tuleb LluviEight kasutamist eelistatavalt alustada selle eemaldamise päeval, kuid hiljemalt järgmise vastava vahendi kasutuselevõtmise ajaks.
- Üleminek ainult progestageen-meetodilt (ainult progestageen-tablett, süst, implantaat) või progestageeni vabastavalt emakasiseselt süsteemilt (*intrauterine system*, IUS). Üleminek ainult progestageeni sisaldavalt tabletilt on lubatud igal ajal (siirikult või IUS-ilt selle eemaldamise päeval, süstitavalt preparaadilt järgmise süsti ettenähtud päeval), kuid kõigil vastavatel juhtudel on soovitatav kasutada lisaks barjäärimeetodit tablettide manustamise esimese 7 päeva jooksul.
- Esimese trimestri abordi järgselt. Alustada võib kohe. Sellisel juhul ei ole täiendavate rasestumisvastaste meetmete rakendamine vajalik.
- Sünnituse või teise trimestri abordi järgselt. Soovitatav on alustada 21...28. päeval pärast sünnitust või teise trimestri aborti. Hilisema alguse korral tuleb naisele soovitada barjäärimeetodi täiendavat kasutamist esimese 7 päeva jooksul. Kui aga vahetult on juba aset leidnud, tuleb enne KSRV kasutamist välistada rasedus või oodata ära esimene menstruatsioon.

Rinnaga toitvate emade kohta vt lõik 4.6.

Mida teha, kui tablett jäi võtmata

Blistri viimase rea tabletid on platseebotabletid ja seega võivad jääda võtmata. Siiski tuleks need ära visata et vältida kogemata platseebotablettide faasi pikendamist.

Järgnev nõuanne puudutab ainult võtmatajäänud toimeainet sisaldavaid tablette (blistri 1..3 rida)

Kui ükskõik millise tableti manustamisega hilinetakse **alla 12 tunni**, ei kaasne sellega rasestumisvastase kaitse vähenemist. Unustatud tablett tuleb võtta niipea, kui see meenub ning jätkata tablettide manustamist tavapärasel ajal.

Kui ükskõik millise tableti manustamisega hilinetakse **üle 12 tunni**, võib sellega kaasneda rasestumisvastase kaitse vähenemine. Ununenud tablettide suhtes kehtib kaks põhireeglit:

1. Tablettide võtmist ei tohi kunagi katkestada kauemaks kui 7 päeva.
2. Hüpotalamus-hüpofüüs-munasarjad telje piisavaks pärssimiseks on nõutav tablettide katkestusteta manustamine 7 päeva jooksul.

Sellest lähtuvalt saab anda järgnevat nõu igapäevases elus:

- **1. nädal**

Kasutaja peab võtma viimase võtmata jäänud tableti niipea, kui see talle meenub, isegi kui see tähendab kahe tableti samaaegset võtmist. Seejärel tuleb tablettide võtmist jätkata tavapärasel ajal. Lisaks tuleb järgneva 7 päeva jooksul kasutada ka barjäärimeetodit, nt kondoomi. Kui kasutaja oli eelneva 7 päeva jooksul vahekorras, tuleb arvestada võimaliku rasedusega. Mida rohkem tablette vahele jääb ja mida lähemal tavapärasele platseebotableti faasile see juhtub, seda suurem on rasedumise oht.

- **2. nädal**

Kasutaja peab võtma viimase võtmata jäänud tableti niipea, kui see talle meenub, isegi kui see tähendab kahe tableti samaaegset võtmist. Seejärel tuleb tablettide võtmist jätkata tavapärasel ajal. Eeldusel, et esimesele ununenud tabletile eelnenud 7 päeval on tablette manustatud õigesti, pole täiendavate rasedumisvastaste abinõude rakendamine vajalik. Kui aga võtmata on jäänud enam kui 1 tablett, tuleb täiendavaid abinõusid raseduse vältimiseks rakendada 7 päeva jooksul.

- **3. nädal**

Eelseisva 7-päevase platseebotablettide faasi tõttu on rasedumisvastase kaitse vähenemise risk suur.

Samas on rasedumisvastase kaitse nõrgenemise ärahoidmine tablettide võtmise graafiku kohandamise teel siiski võimalik. Kui järgitakse ühte kahest järgnevast võimalusest, puudub vajadus rasedumisvastaste lisaabinõude rakendamiseks, tingimusel, et esimesele ununenud tabletile eelneva 7 päeva jooksul võeti kõik tabletid õigesti. Kui see pole nii, tuleb kasutada esimest kahest järgnevast võimalusest ja kasutada ka täiendavaid ettevaatusabinõusid järgmise 7 päeva jooksul.

1. Kasutaja peab võtma viimase võtmata jäänud tableti niipea, kui see talle meenub, isegi kui see tähendab kahe tableti samaaegset võtmist. Seejärel tuleb tablettide võtmist jätkata tavapärasel ajal, kuni toimeainet sisaldavad tabletid on ära võetud. 7 tabletti viimasest reast (platseebotabletid) tuleb ära visata. Järgmise blistriga tuleb alustada koheselt. Tõenäoliselt ei alga vereeritus enne teise pakendi toimeainet sisaldavate tablettide lõpuni kasutamist, kuid võib esineda määriiv või läbimurdeveritsus tabletivõtmise päevadel.
2. Teine võimalus on lõpetada toimeainet sisaldavate tablettide võtmine käsilolevast blistrist. Seejärel peaks ta võtma tablette viimasest reast (platseebotabletid) kuni 7 päeva, mille sisse on arvestatud võtmatajäänud tablettide päevad ning seejärel jätkama järgmise blistriga.

Kui tabletid jäid võtmata ja esimese tavapärase platseebotablettide faasi ajal ei esinenud veritsust, tuleb arvestada võimaliku rasedusega.

Mida teha seedetrakti häirete korral

Raskete seedetrakti häirete (nt oksendamine või kõhulahtisus) korral ei pruugi imendumine olla täielik ja rakendada tuleb täiendavaid rasedumisvastaseid meetmeid. Kui oksendamine esineb 3...4 tunni jooksul pärast tableti manustamist, tuleb esimesel võimalusel võtta uus (asendus-) tablett. Võimalusel tuleb uus tablett manustada 12 tunni jooksul pärast tavapärasest tabletivõtmise aega. Kui möödunud on enam kui 12 tundi, kehtivad lõigus 4.2 „Mida teha, kui tablett jäi võtmata“ toodud võtmatajäänud tablettide kohta esitatud nõuanded. Kui naine ei soovi senist tabletivõtmise graafikut muuta, tuleb võtta lisatablett (või tabletid) teisest blistrist.

Kuidas menstruatsioonilaadset verejooksu edasi lükata

Menstruatsiooni edasilükkamiseks peab kasutaja alustama uut LluviEight blistrit ilma käigusolevast pakendist platseebotablette võtmata. Pikendamine on võimalik soovitud arvu päevade võrra kuni teise pakendi toimeainet sisaldavate tablettide lõppemiseni. Pikendamise vältel on võimalik läbimurdeveritsus või määrimine. Regulaarset LluviEight võtmist jätkatakse pärast platseebotablettide faasi.

Menstruatsiooni alguse nihutamiseks muule nädalapäevale, senikasutatavast skeemist erinevale nädalapäevale, võib eelseisvat platseebotablettide faasi lühendada soovitud päevade arvu võrra. Mida

lühem on see periood, seda suurem on risk, et menstruaatsioonilaadne vereeritus jääb ära ning seda suurem on võimalus, et esineb läbimurdeveritus ja määriv veritus järgmise pakendi kasutamise ajal (sarnaselt menstruaatsiooni edasilükkamisele).

Lisainformatsioon patsientide erirühmade kohta

Lapsed ja noorukid

LliviEight on näidustatud üksnes pärast esimest menstruaatsiooni (menarhet). Epidemioloogilised andmed enam kui 2000 alla 18-aastase tütarlapse kohta ei viita, et ravimi ohutus ja efektiivsus erineks selle vanuserühma ja üle 18-aastaste naiste seas.

Manustamisviis
Suukaudseks kasutamiseks.

4.3 Vastunäidustused

Kombineeritud hormonaalseid kontratseptiive (KHK) ei tohi kasutada järgmiste seisundite esinemisel. Kui mõni neist seisunditest ilmneb esmakordselt KHK kasutamise vältel, tuleb preparaadi kasutamine viivitamatult lõpetada.

- Venosne trombemboolia (VTE) või selle tekkerisk.
 - o Venosne trombemboolia - käesolev (antikoagulant-ravil) või anamneesis (nt süvaveenitromboos [SVT] või kopsuemboolia [KE]).
 - o 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.
 - o Suurem kirurgiline protseduur koos pikaajalise liikumatusega (vt lõik 4.4).
 - o Mitme riskifaktori esinemisest tingitud venosse 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 (kardiolipiinivastased 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.
- Käesolevalt või varem põetud raske maksahaigus, kuni maksafunktsiooni näitajad pole normaliseerunud.
- Raske neerupuudulikkus või äge neerufunktsiooni häire.
- Käesolevalt või varem põetud maksakasvajad (hea- või pahaloomulised).
- Teadaolevad või kahtlustatavad suguhormoonidest mõjutatud pahaloomulised seisundid (nt suguelundite või rinnanäärmevähk).
- Diagnoosimata vaginaalne verejooks.

- Ülitundlikkus toimeainete või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainetete suhtes.

LluviEight 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 LluviEight 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 LluviEight kasutamine tuleb katkestada.

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 LluviEight, 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 LluviEight kasutamisega seotud VTE tekkeriski; seda, kuidas tema olemasolevad riskifaktorid seda riski mõjutavad ja et tema VTE tekkerisk on kõige kõrgem esimesel kasutamisaastal. On olemas ka mõned tõendid selle kohta, et VTE risk suureneb ka KHK-de uuesti võtma hakkamisel pärast 4-nädalast või pikemat pausi.**

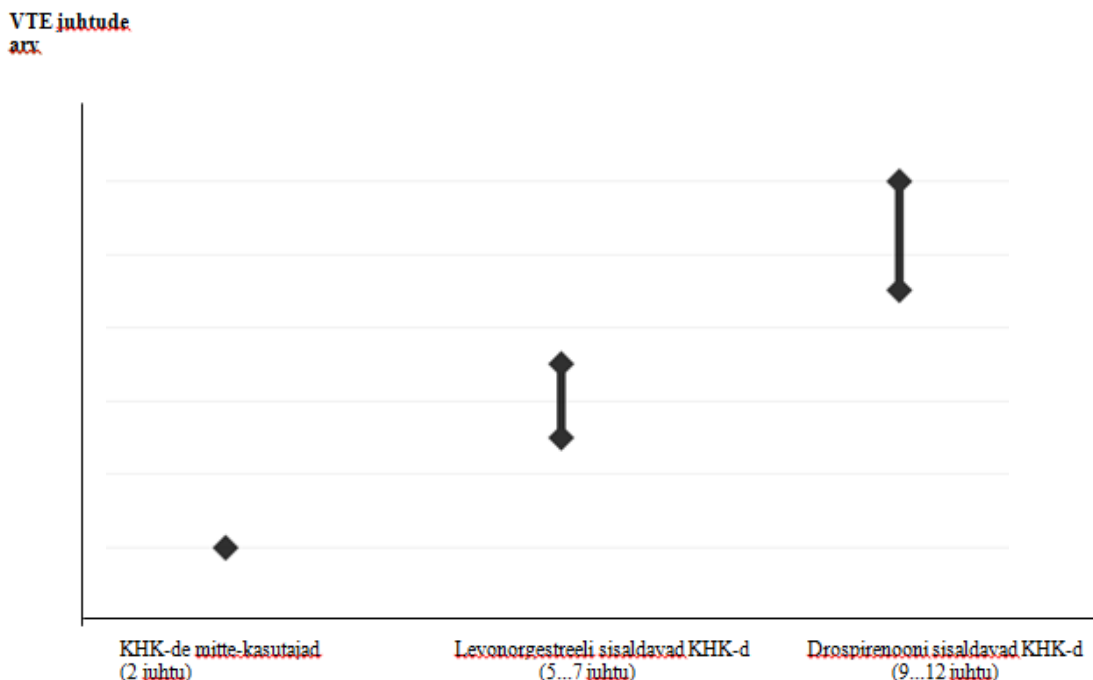
Naistel, kes ei kasuta KHK-d ja ei ole rasedad, tekib VTE ühe aasta jooksul ligikaudu kahel naisel 10 000-st. Sõltuvalt olemasolevatest riskifaktoritest (vt allpool), võib see risk olla individuaalselt ka palju kõrgem.

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

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

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

VTE juhtude arv 10 000 naise kohta ühes aastas



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

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

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

VTE riskifaktorid

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

LluviEight 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 LluviEight 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 (SVT) sümptomid võivad olla:

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

Kopsuemboolia (KE) sümptomid võivad olla:

- äkki tekkinud ebaselge põhjusega õhupuudus või kiire hingamine;
- äkki tekkinud köha, millega võib kaasneda veriköha;
- terav valu rinnus;
- tugev peapööritus või pearinglus;
- kiire või ebakorrapärane südamerütm.

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

Veresoone sulgusele viitavad teised nähud võivad olla jäseme äkiline valu, paistetuse 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). LluviEight on vastunäidustatud, kui naisel on üks tõsine või mitu ATE riskifaktorit, mille tõttu on tal kõrge risk arteriaalse tromboosi tekkeks (vt lõik 4.3). Kui naisel on riskifaktoreid rohkem kui üks, võib riski suurenemine olla suurem, kui üksikute riskifaktorite summa. Sellisel juhul tuleb arvestada ATE koguriski naisele. Kui ravimi kasu/riski suhet peetakse negatiivseks, ei tohi KHK-d määrata (vt lõik 4.3).

Tabel. ATE riskifaktorid

| Riskifaktor | Märkus |
|---|---|
| Vanuse tõus | Eriti üle 35 aasta. |
| Suitsetamine | Naistel tuleb soovitada mitte suitsetada, kui nad soovivad kasutada KHK-d. Üle 35-aastastel naistel, kes jätkavad suitsetamist, tuleb tungivalt soovitada kasutada mõnda teist rasedumisvastast 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 kõndimiskõngus, peeringlus, tasakaalu- või koordineerimisvõimehäired;
- äkki tekkinud segasus seisund, rääkimis- või mõistmiskõngus;
- 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 rinnas, käsivarres või rinnaku all;
- ebamugavustunne, mis kiirgub selga, lõuga, kõripiirkonda, käsivarde, kõhtu;
- täistunne, seedehäired või lämbumistunne;
- higistamine, iiveldus, oksendamine või peeringlus;
- äärmine nõrkus, ärevus või õhupuudus;
- kiire või ebakorrapärane südamerütm.

Antikoagulantravi teratogeensuse tõttu (kumariinid) tuleb alustada sobivate alternatiivsete rasestumisvastaste vahendite kasutamist.

Kasvajad

Mõningad epidemioloogilised uuringud on näidanud emakakaelavähi riski suurenemist KSRV-de pikaajaliste (> 5 aastat) kasutajate seas, kuid esinevad lahkavõtted selle osas, millises ulatuses on vastavad leiud seostatavad seksuaalkäitumise ja muudest teguritest tulenevate segavate mõjudega, näiteks inimese papilloomiviirusega (*human papilloma virus*, HPV).

54 epidemioloogilise uuringu metaanalüüsi tulemuste kohaselt eksisteerib KSRV-sid kasutavate naiste seas rinnavähi veidi kõrgeim suhteline risk (RR = 1,24). Ülemäärane risk kaob järk-järgult 10 aasta jooksul pärast KSRV-de kasutamise lõpetamist. Kuivõrd rinnavähi on alla 40-aastaste naiste seas harva, siis on praegustel ja hiljutistel KSRV-de kasutajatel diagnoositud rinnavähi juhtumite arv väike võrreldes rinnavähi üldise esinemissagedusega. Need uuringud ei tõesta põhjusliku seose olemasolu. Suurenenud risk võib olla põhjustatud rinnavähi varasemast diagnoosimisest KSRV-de kasutajatel, KSRV-de

bioloogilisest toimest või nende mõlema koostoimest. Kunagi KSRV-sid kasutanud naistel diagnoositud rinnavähi juhtumid kalduvad olema kliiniliselt vähem arenenud kui rinnavähi juhtumid naistel, kes KSRV-sid kunagi kasutanud pole.

Harvadel juhtudel on KSRV-de kasutajatel täheldatud healoomulisi maksakasvajaid, veelgi harvem pahaloomulisi maksakasvajaid. Üksikjuhtudel on need kasvaja põhjustanud eluohtliku verejooksu kõhuõõnde. Maksakasvajaga tuleb diferentsiaaldiagnostiliselt arvestada juhtudel, kui KSRV-sid kasutatavatel naistel täheldatakse tugevat valu ülakõhus, maksa suurenemist või kõhuõõnesise verejooksu nähtusid.

Suurema annusega KSRV-de (50 mikrogrammi etüüülöstradioli) kasutamisel väheneb endomeetriumi- ja munasarjavähi risk. Väiksema annusega KSRV-de korral on vastav seaduspärasus seni veel tõendamata.

ALAT aktiivsuse tõus

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

Muud seisundid

LlviEight-s sisalduv progestogeen on kaaliumi säästvate omadustega aldosterooni antagonist. Enamikul juhtudest ei esine kaaliumitaseme tõusu. Ühes kliinilises uuringus mõnel patsiendil, kellel esines kerge või mõõdukas neerupuudulikkus, siiski drospirenooni võtmise ajal koos kaaliumisäästvate ravimitega, kaaliumitasemed seerumis tõusid veidi, kuid mitte oluliselt. Seetõttu neerupuudulikkusega patsientidel, kellel seerumi kaaliumitaseme on enne ravi alustamist normi ülemisel piiril, soovitatakse kontrollida seerumi kaaliumitaseme esimese ravitsükli ajal, seda eriti juhul, kui samaaegselt kasutatakse kaaliumisäästavaid ravimeid. Vt ka lõik 4.5.

KSRV-sid kasutades peavad naised, kes kannatavad hüpertriglütserideemia all või kelle suguvõsas seda on esinenud, arvestama tavapärasest suurema pankreatiidiohuga.

Ehkki paljude KSRV-sid kasutatavate naiste korral on täheldatud vererõhu vähest tõusu, on kliiniliselt märkimisväärselt vererõhu tõusu esinenud harva. Vaid nendel harvadel juhtudel on KSRV-de kasutamise viivitamatu katkestamine põhjendatud. Kui eelnevalt esinenud hüpertensiooni taustal KSRV-de kasutamise ajal tekib kestvalt tõusnud vererõhk või vererõhu oluline tõus ei allu hüpertensioonivastasele ravile, tuleb KSRV-de kasutamine katkestada. Kui seda peetakse mõistlikuks, võib KSRV-de kasutamist jätkata juhul, kui hüpertoonivastase raviga saavutatakse normaalsed vererõhuväärtused.

Järgnevate seisundite ilmnemist või ägenemist on seostatud nii raseduse kui ka KSRV-de kasutamisega, kuid tõendus seose kohta KSRV-de kasutamisega ei ole lõplik: kolestaasiga seotud ikterus ja/või kihelus; sapikivid; porfüüria; süsteemne erütematoosluupus; hemolüütilis-ureemiline sündroom; Sydenhami korea; rasedusherpes; otoskleroosiga seotud kuulmise halvenemine.

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

Maksafunktsiooni ägedate või krooniliste häirete korral võib olla vajalik KSRV-de kasutamise katkestamine kuni maksafunktsiooni näitajate normaliseerumiseni. Raseduse või varasema suguhormoonide kasutamise ajal esinenud kolestaatilise ikteruse ja/või kolestaasiga seotud kiheluse kordumisega seoses tuleb KSRV-de kasutamine peatada.

Ehkki KSRV-d võivad mõjutada perifeerset insuliiniresistentsust ja glükoositaluvust, puudub tõendusmaterjal ravirežiimi muutmise vajaduse kohta diabeetikutel, kes kasutavad madala-annuselisi KSRV-sid (sisaldavad < 0,05 mg etüüülöstradioli). Siiski on vajalik KSRV-sid kasutada diabeetiku hoolikas järelvalve, eelkõige KSRV-de kasutamise varases staadiumis.

KSRV-de kasutamise ajal on esinenud endogeense depressiooni, epilepsia, Crohni haiguse ja haavandilise jämesoolepõletiku süvenemist.

Võimalikud on kloasmid aeg-ajalt, eelkõige neil naistel, kellel on esinenud rasedusaegseid kloasme. Teadaoleva soodumuse korral kloasme tekkeks tuleb KSRV-de manustamise ajal hoiduda otsese päikesevalguse ja ultraviolettkiirguse eest.

Meditiiniline läbivaatus/nõustamine

Enne LluviEight kasutamise alustamist või taasalustamist tuleb võtta täielik meditsiiniline anamnees (sh perekonna anamnees) ja välistada rasedus. Vastunäidustustest (vt lõik 4.3) ja hoiatustest (vt lõik 4.4) lähtuvalt tuleb mõõta vererõhku ning teostada füüsiline läbivaatus. Oluline on juhtida naise tähelepanu venoosse ja arteriaalse tromboosiga seotud teabele, sh LluviEight riskile võrreldes teiste KHK-dega, VTE ja ATE sümptomite, 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 selgitada, et hormonaalsed rasestumisvastased vahendid ei kaitse HIV-nakkuse (AIDS) ega muude sugulisel teel levivate haiguste eest.

Tõhususe langus

KSRV-de tõhusus võib langeda nt seoses võtmata jäänud tablettide (vt lõik 4.2), seedetrakti häirete (vt lõik 4.2) või koostoimivate ravimitega (vt lõik 4.5).

Vähenenud kontroll menstruaaltsükli üle

Kõigi KSRV-de korral võib ette tulla ebakorrapärast veritsust (määriv või nn läbimurdeveritsus), eelkõige esimeste kasutusküüde vältel. Seetõttu saab ebakorrapärast veritsust hinnata alles pärast ravimiga kohanemist, milleks kulub ligikaudu kolm tsükli.

Kui veritsused jäävad ebakorrapärasteks või muutuvad ebakorrapärasteks pärast eelnevalt korrapäraseid tsükleid, tuleb arvestada mittehormonaalseid põhjuseid ja rakendada kohaseid diagnostilisi meetmeid halvaloomulise seisundi või raseduse välistamiseks. Kõne alla tuleb ka emakaõõne puhastus.

Mõnel naisel ei pruugi platsebotablettide faasis menstruaaltsükli laadset veritsust tekkida. Kui naine on võtnud KSRV-sid vastavalt lõigus 4.2 esitatud juhistele, siis on rasedus ebatõenäoline. Kui aga enne esimest ärajäänud vereeritust ei ole KSRV-sid võetud vastavalt juhistele või on ära jäänud kaks menstruaaltsükli laadset veritsust, tuleb enne KSRV-de võtmise jätkamist välistada raseduse võimalus.

Selle ravimi iga roosa tablett sisaldab 62 mg ja iga valge tablett sisaldab 89,5mg laktoosi. Patsiendid, kellel on harvaesinev pärilik galaktoositalumatus, täielik laktaasi puudulikkus või glükoos-galaktoosi imendumishäire, ei tohi seda ravimit kasutada.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Märkus: Võimalike koostoimete tuvastamiseks tuleb tutvuda samaaegselt manustatavate ravimite omaduste kokkuvõtetega.

- Farmakodünaamilised koostoimed

Samaaegne ravi ombitasviiri/paritapreviiri/ritonaviiri ja dasabuviiri sisaldavate ravimitega, ilma või koos ribaviriiniga, võib tõsta riski transaminaaside (ALAT) aktiivsuse suurenemiseks (vt lõigud 4.3 ja 4.4). Seetõttu peavad LluviEight kasutajad enne ravi alustamist selliste ravimite kombinatsiooniga üle minema alternatiivsele kontratseptsiooni meetodile (nt ainult progesterooni sisaldavad kontratseptiivid või mitte-hormonaalsed meetodid). LluviEight võtmist tohib uuesti alustada 2 nädalat pärast eelnimetatud kombineeritud raviskeemi lõpetamist.

- Teiste ravimite mõju LluviEight-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 KSRV'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 KSRV pakendist, tuleb kohe alustada uue KSRV 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.

KSRV' de kliirensit suurendavad ained (ensüümide induktsiooni tagajärjel väheneb KSRV' de efektiivsus), nt:

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

Ained, millel on erinevad toimed KSRV' de kliirensile:

KSRV' 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-nukleosiidset pöördtranskriptaasi inhibiitoreid võtval naisel kasutada lisaks barjäärimeetodit.

- LluviEight mõju teistele ravimitele

Suukaudsed rasestumisvastased vahendid võivad mõjutada teatud muude toimeainete metabolismi. Kontsentratsioonid plasmas ja kudedes võivad vastavalt kas suureneada (nt tsüklosporiin) või väheneda (nt lamotrigiin).

Vastavalt *in vitro* pärssimisuuringutele ja *in vivo* koostoime uuringutele vabatahtlike naispatsientidega, kes kasutasid markersubstraadina omeprasooli, simvastaniini ja midasolaami, on vähetõenäoline drospirenooni koostoime 3 mg annuste juures muude toimeainete metabolismiga.

- Muud koostoimete vormid

Neerupuudulikkuseta patsientidel ei ilmnunud drospirenooni ja AKE inhibiitorite või MSPVA'de samaaegsel kasutamisel märkimisväärset toimet seerumi kaaliumitasemele. Sellele vaatamata pole LluviEight samaaegset kasutamist koos aldosterooni antagonistide või kaaliumi säästvate diureetikumidega uuritud. Sellisel juhul tuleb seerumi kaaliumitaset kontrollida esimese ravitsükli vältel. Vt ka lõik 4.4.

- Laboratoorsed analüüsid

Rasestumisvastaste steroidide kasutamine võib mõjutada teatud laboratoorsete analüüside tulemusi, sh maksa-, kilpnäärme-, neerupealise- ja neerufunktsiooni biokeemilisi parameetreid, (kandja)valkude plasmatasemeid, nt kortikosteroidide siduv globuliin ning lipiid/lipoproteiinfraktsioonid, süsivesikute metabolismi parameetreid ja koagulatsiooni ning fibrinolüüsi parameetreid. Muutused jäävad üldjuhul laboratoorsete analüüside normipiiridesse. Drospirenoon kutsub kergest mineralokortikoidivastasest toimest tulenevalt esile plasma reniini aktiivsuse ja plasma aldosterooni taseme suurenemise.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

LluviEight ei ole näidustatud raseduse ajal.

Kui naine rasestub LluviEight kasutamise ajal, tuleb ravimi manustamine viivitamatult lõpetada. Ulatuslikud epidemioloogilised uuringud ei ole näidanud sünnidefektide riski suurenemist lastel, kelle emad kasutasid KSRV-sid enne rasedust, ega teratogeenset toimet juhul, kui KSRV-sid on teadmatuses kasutatud raseduse ajal.

Loomkatsed on näidanud tiinuse ja imetamise ajal esinenud kõrvaltoimeid (vt lõik 5.3). Nendest loomkatsetest saadud andmete põhjal ei saa välistada toimeainete hormonaalsest aktiivsusest põhjustatud kõrvaltoimete olemasolu. Siiski, üldine kogemus KSRV-de kasutamise kohta raseduse ajal ei ole näidanud tegelikku kõrvaltoimet inimestel.

Saadaolevad andmed LluviEight kasutamise kohta raseduse ajal on liiga piiratud ega võimalda seetõttu teha järeldusi LluviEight kahjulike mõjude kohta rasedusele, lootele või vastsündinu tervisele. Hetkeseisuga ei ole asjakohased epidemioloogilised andmed saadaval.

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

Imetamine

KSRV-de kasutamine võib mõjutada imetamist, kuna nad võivad vähendada rinnapiima hulk ja muuta selle koostis. Seetõttu pole KSRV-de kasutamine enne lapse täielikku rinnapiimast võõrutamist üldjuhul

soovitav. Väike kogus rasestumisvastaseid steroidhormoone ja/või nende metaboliite võib KSRV-de kasutamise ajal jõuda rinnapiima. Need kogused võivad last mõjutada.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Uuringuid ravimi toime kohta sõiduki juhtimise ja masinate kasutamise võimele ei ole läbi viidud. KSRV-de kasutajatel ei ole täheldatud toimet sõiduki juhtimise ja masinate kasutamise võimele.

4.8 Kõrvaltoimed

KSRV-de kasutamisega seotud tõsised kõrvaltoimed on loetletud lõigus 4.4.

LliviEight kasutamisega seoses on teatatud järgnevatest kõrvaltoimetest:

| Organsüsteemi klass | Kõrvaltoimete esinemissagedus | | |
|--|--|---|---|
| | Sage ≥1/100 | Aeg-ajalt <1/100 kuni ≥1/1000 | Harv <1/1000 |
| Immuunsüsteemi häired | | | Ülitundlikkus Astma |
| Psühhiaatrilised häired | Meeleolu langus | | |
| Närvisüsteemi häired | Peavalu | | |
| Kõrva ja labürindi kahjustused | | | Vaegkuulmine |
| Vaskulaarsed häired | Migreen | Hüpertensioon Hüpotensioon | Venoosne trombemboolia Arteriaalne trombemboolia |
| Seedetrakti häired | Iiveldus | Oksendamine Kõhulahtisus | |
| Naha ja nahaaluskoe kahjustused | | Akne Ekseem Kihelus Alopeetsia | Nodoosne erüteem Mitmekujuline erüteem |
| Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärmete häired | Menstruaaltsükli häired Menstruatsioonide vaheline veritsus Rindade valulikkus Rindade hellus Leukorröa Vaginaalne kandidiaas | Rindade suurenemine Libiido muutused Vaginiit | Eritis rinnast |
| Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid | | Vedelikupeetus Kehakaalu muutused | |

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.

KSRV-sid kasutavatel naistel on esinenud järgnevaid tõsiseid kõrvaltoimeid, mida käsitletakse lõigus 4.4 „Hoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel“:

- Venoossed trombemboolilised häired.
- Arteriaalsed trombemboolilised häired.
- Hüpertoonia.
- Maksakasvajad.
- Haigusseisundite ilmnemine või süvenemine, mille korral seost KSRV-de kasutamisega ei ole lõplikult tõestatud: Crohni tõbi, haavandiline jämesoolepõletik, epilepsia, migreen, emaka müoom, porfüüria, süsteemne erütematoosluupus, rasedusherpès, Sydenhami korea, hemolüütilis-ureemiline sündroom, kolestaatiline ikterus.
- Kloasmid.
- Maksafunktsiooni ägedate või krooniliste häirete korral võib ilmneda vajadus KSRV-de kasutamise katkestamiseks kuni maksafunktsiooni näitajate normaliseerumiseni.
- Päriliku angioödeemiga naistel võivad eksogeensed östrogenid angioödeemi sümptomeid esile kutsuda või ägestada.

Suukaudsete rasestumisvastaste vahendite kasutajate seas diagnoositakse rinnavähki veidi sagedamini. Kuivõrd rinnavähki esineb alla 40-aastastel naistel harva, on rinnavähijuhtude suurem arv väike, võrreldes rinnavähi üldise riskiga. Põhjuslikku seost KSRV-de kasutamisega pole teada. Lisateabe saamiseks vt lõigud 4.3 ja 4.4.

Koostoimed

Suukaudsete kontratseptiivide ja teiste ravimite (ensüümide indutseerijad) koostoimete tulemusel võib tekkida tsüklivälist verejooksu ja/või rasestumisvastase toime langust (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

Hetkeseisuga puudub teave LluviEight üleannustamise juhtudest. Tulenevalt üldisest kogemusest kombineeritud suukaudsete rasestumisvastaste vahenditega, on aktiivset toimeainet sisaldavate tablettide üleannustamise võimalikeks sümptomiteks: iiveldus, oksendamine ja noortel neidudel vähene tupeveritsus. Antidoodid puuduvad, edasine ravi on sümptomaatiline.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: gestageenide ja östrogenide fikseeritud kombinatsioonid.

ATC-kood: G03AA12

Meetodi tõrke Pearl'i indeks: 0,09 (ülemine kahepoolne 95% usalduspiir: 0,32).

Üldine Pearl'i indeks (meetodi tõrge + patsiendi tõrge): 0,57 (ülemine kahepoolne 95 % usalduspiir: 0,90).

Toimemehhanism

LliviEight rasestumisvastane toime põhineb erinevate tegurite koostoimel, millest tähtsaimateks on ovulatsiooni pärssimine ja emakalimaskesta muutused.

Farmakodünaamilised toimed

LliviEight on kombineeritud suukaudne rasestumisvastane vahend, mis sisaldab etüüülöstradioli ja drospirenooni (progestageen). Terapeutiliste annuste korral on drospirenoonil ka androgeenivastased ja kerged mineralokortikoidivastased omadused. Drospirenoonil puudub östrogeenne, glükokortikoidne ja glükokortikoidivastane toime. Sellest tulenevalt sarnaneb drospirenooni farmakoloogiline profiil suuresti loodusliku progesterooni omaga.

Kliiniliste uuringute tulemused viitavad, et LliviEight kerged mineralokortikoidivastased omadused põhjustavad kergeid mineralokortikoidivastaseid toimeid.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Drospirenoon

Imendumine

Suukaudsel manustamisel imendub drospirenoon kiirelt ja peaaegu täielikult. Toimeaine maksimaalsed kontsentratsioonid seerumis (ligikaudu 38 ng/ml) saavutatakse preparaadi ühekordse manustamise järel ligikaudu 1...2 tunniga. Bioaadavus on vahemikus 76 ja 85 %.

Toidu samaaegne manustamine drospirenooni bioaadavust ei mõjuta.

Jaotumine

Suukaudse manustamise järgselt langevad drospirenooni tasemed seerumis lõpliku poolestusajaga 31 tundi. Drospirenoon seotakse seerumi albumiiniga ja see ei seonu suguhormooni siduva globuliini (*sex hormone binding globulin*, SHBG) ega kortikoidi siduva globuliiniga (*corticoid binding globulin*, CBG). Vaid 3...5% toimeaine kogu seerumi kontsentratsioonist esineb vaba steroidina. Etüüülöstradioli poolt põhjustatud SHBG tõus ei mõjuta drospirenooni seondumist seerumi valguga. Drospirenooni keskmine näiline jaotusruumala on $3,7 \pm 1,2$ l/kg.

Biotransformatsioon

Suukaudse manustamise järel metaboliseerub drospirenoon ulatuslikult. Põhilised metaboliidid plasmas on drospirenooni happelised vormid, mis tekivad laktoonringi avanemisel, ja 4,5-dihüdro-drospirenoon-3-sulfaat, kumbki neist moodustub ilma P450-süsteemi osaluseta. Drospirenoon metaboliseerub vähesel määral tsütokroom P4503A4 osalusel ja on näidanud võimet selle ensüümi ning tsütokroomi P4501A1, tsütokroomi P4502C9 ja tsütokroomi P4502C19 pärssimiseks *in vitro*.

Eritumine

Drospirenooni metaboolne kliirens seerumis on $1,5 \pm 0,2$ ml/min/kg. Drospirenoon eritub vaid tühistes kogustes muutumatul kujul. Drospirenooni metaboliidid erituvad rooja ja uriiniga vahekorras ligikaudu 1:2 kuni 1:4. Uriini ja rooja erituvate metaboliitide poolväärtusaeg on ligikaudu 40h.

Tasakaalukontsentratsioon

Ravitsükli ajal saavutatakse drospirenooni maksimaalsed püsikontsentratsioonid seerumis (ligikaudu 70 ng/ml) ligikaudu 8-päevase ravi järel. Lõpliku poolväärtusaja ning annustamisintervalli vahelisest suhtarvust tingituna tõusevad drospirenooni tasemed seerumis ligikaudu 3 korda.

Patsientide erirühmad

Neerukahjustuse mõju

Kerge neerukahjustusega naistel (kreatiniini kliirens CLcr 50...80 ml/min) olid drospireooni püsikontsentratsioonid seerumis võrreldavad normaalse neerufunktsiooniga naiste omadega. Mõõduka neerukahjustusega naistel (CLcr 30...50 ml/min) olid drospireooni kontsentratsioonid seerumis normaalse neerufunktsiooniga naiste omadega võrreldes keskmiselt 37% võrra kõrgemad. Samuti oli drospireoonravi kerge ja mõõduka neerukahjustusega naistele hästi talutav. Drospireoonravi ei avaldanud seerumi kaaliumi kontsentratsioonile kliiniliselt olulist mõju.

Maksakahjustuse mõju

Normaalse maksafunktsiooniga isikutega võrreldes vähenes üksikannusega uuringus osalevate mõõduka maksakahjustusega vabatahtlikel kliirens suukaudsel manustamisel (CL/F) ligikaudu 50% võrra. Mõõduka maksakahjustusega vabatahtlikel täheldatud drospireooni kliirensi langus ei põhjutanud nähtavaid erinevusi seerumi kaaliumi kontsentratsioonides. Isegi diabeedi ja samaaegse spironolaktoonravi korral (need kaks tegurit võivad soodustada hüperkaleemia teket) ei täheldatud seerumi kaaliumi kontsentratsioonide tõusu üle normaalse vahemiku ülempiiri. Sellest võib järeldada, et kerge ja mõõduka maksakahjustusega (Child-Pugh B) patsiendid taluvad drospireooni hästi.

Etnilised rühmad

Kliiniliselt olulisi erinevusi drospireooni või etüüülstradiooli farmakokineetikas Jaapani ja heledanahaliste naiste vahel ei ole täheldatud.

Etüüülstradiool

Imendumine

Suukaudselt manustatud etüüülstradiool imendub pärast allaneelamist kiirelt ja täielikult. 30 µg manustamise järel saavutatakse maksimaalne plasmakontsentratsioon seerumis (100 pg/ml) ligikaudu 1...2 tunniiga. Etüüülstradioolile avaldab toimet ulatuslik esmane maksapassaaž, mida mõjutavad suured indiviididevahelised erinevused. Absoluutne biosaadavus on ligikaudu 45%.

Jaotumine

Etüüülstradiooli näiline jaotusruumala on 5 l/kg ja seondumine plasmavalkudega ligikaudu 98%. Etüüülstradiool kutsub esile SHBG ja CBG sünteesi maksas. Ravi käigus 30 µg etüüülstradiooliga tõuseb SHBG kontsentratsioon plasmas 70 nmol/l-t kuni ligikaudu 350 nmol/l-ni. Etüüülstradiooli väikesed kogused erituvad rinnapiima (0,02% annusest).

Biotransformatsioon

Etüüülstradiool metaboliseerub täielikult (metaboolne plasmakliirens on 5 ml/min/kg).

Eritumine

Etüüülstradiool ei eritu olulisel määral muutumatul kujul. Etüüülstradiooli metaboliidid erituvad uriini/sapi kaudu vahekorras 4:6. Metaboliidide eritumise poolväärtusaeg on ligikaudu 1 päev. Etüüülstradiooli eritumise poolväärtusaeg on 20 tundi.

Tasakaalukontsentratsioon

Tasakaalukontsentratsioon saavutatakse ravitsükli teisel poolel ja etüüülstradiooli tasemed seerumis tõusevad ligikaudu 1,4...2,1 korda.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Laboris sooritatud loomkatsete korral piirdusid drospirenooni ja etüüülöstradioli toimed tunnustatud farmakoloogiliste toimetega. Reproduktiivtoksilisuse uuringud loomadel näitasid eriti embrüo- ja fetotoksilist toimet, mida peetakse liigispetsiifiliseks. LluviEight annustega, mis ületasid selle kasutajate annuseid, täheldati toimet sugulisele diferentseerumisele roti lootel, kuid mitte ahvi lootel.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Toimeainet sisaldavad tabletid (kollased tabletid)

Tableti sisu:

Laktoosmonohüdraat

Maisitärklis

Eelželatiniseeritud (maisi)itärklis

Krospovidoon

Povidoon

Polüsorbaat 80

Magneesiumstearaat

Tableti kate:

Osaliselt hüdrolüüsitud polüvinüülalkohol

Titaandioksiid (E171)

Makrogool 3350

Talk

Kollane raudoksiid (E172)

Platseebotabletid (valged tabletid)

Tableti sisu:

Veevaba laktoos

Povidoon

Magneesiumstearaat

Tableti kate:

Osaliselt hüdrolüüsitud polüvinüülalkohol

Titaandioksiid (E171)

Makrogool 3350

Talk

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

3 aastat.

6.4 Säilitamise eritingimused

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel mingeid eritingimusi.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Blister läbisurutavast alumiiniumfooliumist ja PVC/PVDC kilest.

Pakendi suurused:

1 x 28 õhukese polümeerikattega tabletti (21 toimeainet sisaldavat tabletti ja 7 platseebo tabletti)
2 x 28 õhukese polümeerikattega tabletti (21 toimeainet sisaldavat tabletti ja 7 platseebo tabletti)
3 x 28 õhukese polümeerikattega tabletti (21 toimeainet sisaldavat tabletti ja 7 platseebo tabletti)
6 x 28 õhukese polümeerikattega tabletti (21 toimeainet sisaldavat tabletti ja 7 platseebo tabletti)
13 x 28 õhukese polümeerikattega tabletti (21 toimeainet sisaldavat tabletti ja 7 platseebo tabletti)

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Erinõuded puuduvad.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Laboratorios León Farma, S.A.
Pol. Ind. Navatejera.
C/La Vallina s/n
24008 - Villaquilambre, León.
Hispaania

8. MÜÜGILOA NUMBER

650809

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

November 2018