

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Marionelle 0,03 mg/ 3 mg õhukese polümeerikattega tabletid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Kollased tabletid (toimeaineid sisaldavad tabletid):

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 0,03 mg etüüülöstradioli ja 3 mg drospirenooni.

INN. *Ethinylestradiolum, drospirenonum.*

Teadaolevat toimet omav abiaine:

Üks tablett sisaldab 62 mg laktoosmonohüdraati.

Valged tabletid (platsebotabletid):

Tablett ei sisalda toimeaineid.

Teadaolevat toimet omav abiaine:

Üks tablett sisaldab 89,5 mg veevaba laktoosi.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Õhukese polümeerikattega tablett.

Toimeaineid sisaldavad tabletid: kollased, ümmargused õhukese polümeerikattega tabletid.

Platsebotabletid: valged, ümmargused õhukese polümeerikattega tabletid.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Raseduse vältimine.

Marionelle väljakirjutamisel tuleb võtta arvesse konkreetsel naisel käesoleval hetkel esinevaid 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 Marionellet võtta

Tablette tuleb võtta iga päev enam-vähem samal ajal, vajadusel koos vähese vedelikuga, blisterpakendil osutatud järjekorras. Tablette tuleb võtta üks tablett ööpäevas 28 päeva järjest. Uue pakendiga alustatakse

järgmisel päeval pärast viimase tableti võtmist eelmisest pakendist. Menstruatsioonilaadne vereeritus algab tavaliselt 2...3 päeval pärast platseebotablettide (viimane rida) võtmist ning ei pruugi lõppeda enne järgmise pakendiga alustamist.

Kuidas alustada Marionelle kasutamist

- Hormonaalseid rasestumisvastaseid vahendeid pole eelnevalt (möödunud kuul) kasutatud
Tablettide võtmist tuleb alustada naise normaalse menstruaaltsükli 1. päeval (s.t menstruaalverejooksu esimesel päeval).

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

Marionelle võtmist tuleb eelistatavalt alustada eelnevalt kasutatud KSK viimase toimeaineid sisaldava tableti võtmise päeval, kuid hiljemalt eelnevalt kasutatud KSK tavapärasele tabletivabale või platseebotablettide perioodile järgneval päeval. Tuperõngalt või transdermaalselt plaastrilt üleminekul tuleb Marionelle kasutamist alustada eelistatavalt selle eemaldamise päeval, kuid hiljemalt päeval, mil pidi toimuma järgmise vastava vahendi paigaldamine.

- Üleminek ainult progestageen-meetodilt (ainult progestageen-tablett, -süste, implantaat) või progestageeni vabastavalt emakasiseselt süsteemilt (IUS *intrauterine system*)

Üleminek ainult progestageen-tabletilt on lubatud igal ajal (implantaadilt või IUS-ilt selle eemaldamise päeval, süstitava preparaadi kasutamisel päeval, mil peaks tehtama järgmine süste), kuid kõigil vastavatel juhtudel on soovitatav kasutada lisaks barjäärimeetodit tablettide võtmise 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 täiendava barjäärimeetodi kasutamist esimese 7 päeva jooksul. Kui aga seksuaalvahekord on juba aset leidnud, tuleb enne KSK kasutamise alustamist välistada rasedus või oodata ära esimene menstruatsioon.

Rinnaga toitvad emad– vt lõik 4.6.

Mida teha, kui tablett jäi võtmata

Blistri viimase rea tabletid on platseebotabletid ning võib seega ununemise korral jätta võtmata. Need tabletid tuleb ära visata, et kogemata ei pikendaks platseebotablettide faasi.

Järgnev on oluline, kui on jäänud võtmata toimeaineid sisaldavaid tablette (blistri 1...3 rida)

Kui ükskõik millise tableti võtmisega hilinetakse **alla 12 tunni**, ei kaasne sellega rasestumisvastase kaitse vähenemine. Tablett tuleb võtta niipea, kui see meenub ning jätkata tablettide võtmist tavapärasel ajal.

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

1. Tablettide võtmist ei tohi mingil juhul katkestada kauemaks kui 7 päeva.
2. Hüpotalamuse-hüpopfüüsi-munasarjade telje piisavaks pärssimiseks on vajalik tablettide katkestusteta võtmine 7 päeva jooksul.

Sellest lähtuvalt saab anda järgnevat nõu järgimiseks 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 barjäärimeetodit, nt kondoomi. Kui kasutaja oli eelneva 7 päeva jooksul seksuaalvahekorras, tuleb arvestada võimaliku rasedusega. Mida rohkem tablette vahele jääb ja mida lähemal platseebotablettide perioodile 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 naine on tablette võtnud õigesti, pole täiendavate rasedumisvastaste abinõude rakendamine vajalik. Kui aga võtmata on jäänud enam kui 1 tablett, tuleb naisele soovitada kasutada täiendavaid abinõusid järgneva 7 päeva jooksul.

- **3. nädal**

Eelseisva 7-päevase platseebotablettide aja tõttu on rasedumisvastase kaitse vähenemise oht suur. Samas on rasedumisvastase kaitse nõrgenemise ärahoidmine tablettide võtmise graafiku kohandamise teel siiski võimalik. Seetõttu juhul, kui järgitakse ühte kahest järgnevast võimalusest, puudub vajadus rasedumisvastaste lisaabinõude rakendamiseks eeldades, et esimesele ununenud tabletile eelneva 7 päeva jooksul naine võttis kõik tabletid õigesti. Kui see aga pole nii, tuleb kasutada järgnevast kahest võimalusest esimest 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 kõik toimeaineid sisaldavad tabletid on võetud. 7 tabletti viimasest reast (platseebotabletid) tuleb vahele jätta. Järgmise blisterpakendiga tuleb alustada kohe pärast eelmise lõpetamist. Tõenäoliselt ei alga vereeritus enne teise pakendi lõpuni kasutamist, kuid võimalik on määriv ehk nn. läbimurde veritsus tabletivõtmise päevade vältel.
2. Naisele võib soovitada lõpetada toimeaineid sisaldavate tablettide võtmine käsilolevast blisterpakendist. Sellele peab järgnema tablettide võtmine viimasest reast (platseebotabletid) kuni 7 päeva, mille sisse on arvestatud võtmatajäänud tablettide päevad ning edasi jätkata uue blisterpakendiga.

Kui tabletid jäid võtmata ja esimesel tavapärasel platseebotablettide perioodil ei esinenud vereeritust, tuleb arvestada võimaliku rasedusega.

Nõuanded 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 võtmist, tuleb esimesel võimalusel võtta uus (asendus-) tablett. Võimalusel tuleb uus tablett võtta 12 tunni jooksul pärast tavapärasest tablettide võtmise aega. Kui möödunud on enam kui 12 tundi, kehtivad võtmatajäänud tablettide osas esitatud nõuanded – vt lõik 4.2. Kui senist tabletivõtmise graafikut naine ei soovi muuta, tuleb võtta lisatablett (või tabletid) teisest blisterpakendist.

Kuidas vereeritust edasi lükata

Menstruatsiooni edasilükkamiseks peab naine alustama uue Marionelle blisterpakendiga ilma platseebotablette võtmata. Pikendamine on võimalik soovitud arvu päevade võrra kuni teise pakendi lõppemiseni. Tsükli pikendamise vältel on võimalik nn läbimurde ehk määriv verejooks. Seejärel tuleb pärast tavapärasest 7-päevast platseebotablettide perioodi jätkata Marionelle regulaarset võtmist.

Menstruatsiooni alguse nihutamiseks mõnele teisele nädalapäevale kui naine on harjunud oma senise skeemi puhul, võib naisele soovitada eelseisvat platseebotablettide perioodi lühendada soovitud päevade arvu võrra. Mida lühem on see periood, seda suurem on risk, et vereeritus jääb ära ning esineb nn läbimurde ja määrivat veritsemist järgmise pakendi kasutamise ajal (täpselt nagu menstruatsiooni edasilükkamise puhul).

Lapsed

Marionelle on näidustatud üksnes pärast esimest menstruatsiooni (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

Suukaudne.

4.3 Vastunäidustused

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

- Venosne trombemboolia (VTE) või selle tekkerisk
 - o Venosne trombemboolia– käesolev (antikoagulant-ravil) või anamneesis (nt süvaveenitromboos või kopsuemboolia).
 - o Teadaolev pärilik või omandatud eelsoodumus 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 suur 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 Suur 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.
- Käesolev või varem põetud raske maksahaigus, kuni maksafunktsiooni näitajate normaliseerumiseni.
- Raske neerupuudulikkus või äge neerukahjustus.
- Käesolev või varem põetud maksakasvaja (hea- või pahaloomuline).
- Teadaolevad või kahtlustatavad suguhormoonsõltuvad pahaloomulised seisundid (nt suguelundites või rinnanäärmetes).
- Diagnoosimata vaginaalne verejooks.
- Ülitundlikkus toimeainete või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiaine suhtes.

- Marionelle samaaegne kasutamine koos ombitasviiri/ paritapreviiri/ ritonaviiri ja dasabuviiri sisaldavate ravimitega on vastunäidustatud (vt lõigud 4.4 ja 4.5).

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Hoiatused

- Mis tahes allpool nimetatud seisundi või riskifaktori esinemisel tuleb Marionelle 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 Marionelle kasutamine tuleb katkestada.
- Teadaoleva või kahtlustatava VTE või ATE korral tuleb KHK-de kasutamine lõpetada. Antikoagulant-ravi (kumariinid) teratogeense toime tõttu tuleb antikoagulant-ravi alustamisel kasutada mõnda teist usaldusväärset rasestumisvastast meetodit.
- Vereringe häired

Venoosse trombemboolia (VTE) risk

Mis tahes kombineeritud hormonaalse kontratseptiivi (KHK) kasutamine suurendab venoosse trombemboolia (VTE) tekkeriski võrreldes mittekasutamisega. **Levonorgestreeli, norgestimaati või noretisterooni sisaldavad ravimid on väikseima VTE tekkeriskiga. Teistel ravimitel, nt Marionelle, võib VTE risk olla kuni kaks korda suurem. Otsus mis tahes ravimi kasutamise kohta, mis ei ole väikseima VTE tekkeriskiga, tuleb teha alles pärast naisega nõu pidamist, veendumaks, et ta mõistab Marionelle kasutamisega seotud VTE tekkeriski; seda, kuidas tema olemasolevad riskifaktorid seda riski mõjutavad ja et tema VTE tekkerisk on kõige suurem 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 suurem.

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.

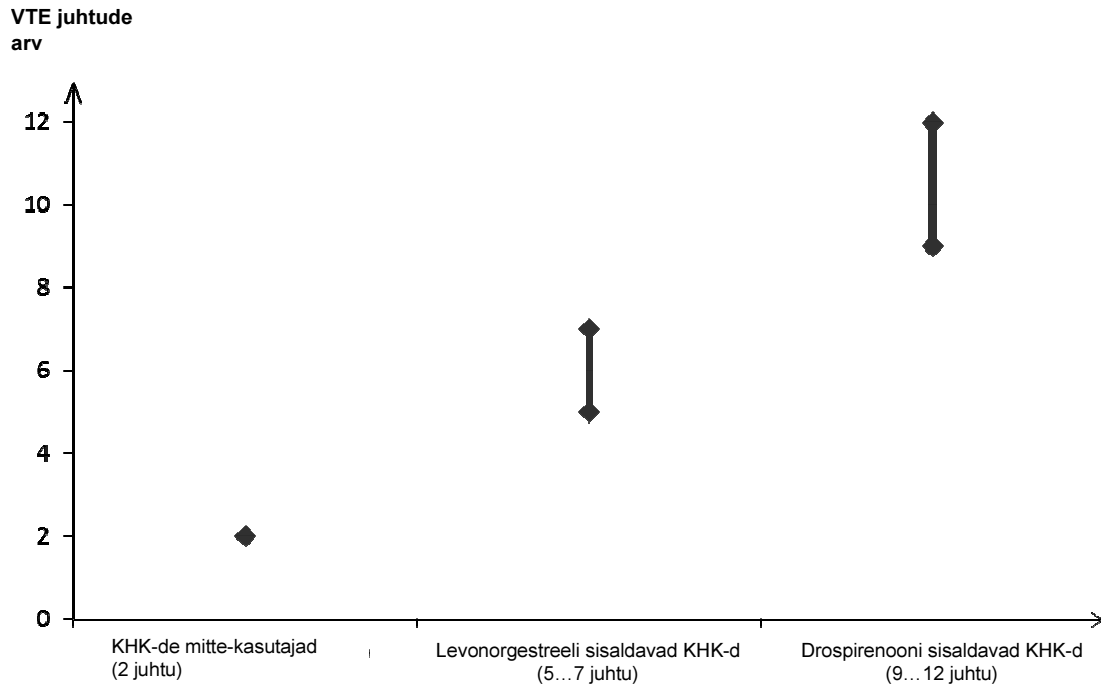
VTE juhtude arv aastas on mõlemal juhul väiksem, kui VTE eeldatav esinemissagedus raseduse ajal või sünnitusjärgsel perioodil.

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



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).

Marionelle on vastunäidustatud, kui naisel on mitu riskifaktorit, mille tõttu on risk venoosse tromboosi tekkeks suur (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 plaastri/pilli/rõnga kasutamine katkestada (plaanilise kirurgilise protseduuri korral vähemalt neli nädalat varem) ja mitte taas alustada enne, kui täielikust liikumisvõime taastumisest on möödunud kaks nädalat. Soovimatu raseduse vältimiseks tuleb kasutada muud rasestumisvastast vahendit. Kui Marionelle kasutamist ei ole eelnevalt katkestatud, tuleb kaaluda tromboosivastast ravi.
Märkus: ajutine liikumatus, sh lennureis kestusega üle 4 tunni, võib	

samuti olla VTE riskifaktoriks, eriti naistel, kellel esineb ka teisi riskifaktoreid	
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 varikoossete 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 paistetuse või paistetuse piki jalaveeni;
- valu või tundlikkus jalas, mis võib tunda anda ainult seistes või kõndides;
- haige jala kõrgem temperatuur, jalanaha punetus või värvimuutus.

Kopsuemboolia sümptomid võivad olla:

- äkki tekkinud ebaselge põhjusega õhupuudus või kiire hingamine;
- äkki tekkinud köha, millega võib kaasneda veriköha;
- terav valu rindkeres;
- 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 jäsme 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). Marionelle on vastunäidustatud, kui naisel on üks tõsine või mitu ATE riskifaktorit, mille tõttu on tal suur risk arteriaalse tromboosi tekkeks (vt lõik 4.3). Kui naisel on riskifaktoreid rohkem kui üks, võib riski suurenemine olla suurem, kui üksikute riskifaktorite summa. Sellisel juhul tuleb arvestada ATE koguriski naisele. Kui ravimi kasu/riski suhet peetakse negatiivseks, ei tohi KHK-d määrata (vt lõik 4.3).

Tabel. ATE riskifaktorid

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

ATE sümptomid

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

Tserebrovaskulaarse haiguse sümptomid võivad olla:

- äkki tekkinud tuimus või nõrkus näos, käsivarres või jalas, eriti ühel kehapoolel;
- äkki tekkinud kõndimisraskus, pearinglus, tasakaalu- või koordinatsioonihäired;
- 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 rinnakeres, 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.

Kasvajad

Mõningad epidemioloogilised uuringud on näidanud emakakaelavähi tekkeriski suurenemist KSK-de pikaajaliste (> 5 aastat) kasutajate seas, kuid säilinud on lahkavamused selles osas, millises ulatuses on vastavad leiud seostatavad seksuaalkäitumise segavate mõjude ja muude tegurite, näiteks inimese papilloomiviirusega (HPV).

54 epidemioloogilise uuringu metaanalüüs näitas diagnoositud rinnanäärmevähi esinemise suhtelise tekkeriski vähest suurenemist (RR = 1,24) KSK-de kasutajate hulgas. Lisarisk kaob järk-järgult 10 aasta

jooksul pärast KSK-de kasutamise lõpetamist. Kuna rinnavähki esineb alla 40-aastaste naiste seas harva, siis on praegustel ja hiljutistel KSK-de kasutajatel diagnoositud rinnavähijuhtumite arv võrreldes rinnavähi üldise esinemissagedusega väike. Uuringud ei anna teavet põhjusliku seose kohta. Suurenenud risk võib olla põhjustatud rinnavähi varasemast diagnoosimisest KSK-de kasutajatel, KSK-de bioloogilisest toimest või nende mõlema koostoimest. Kunagi KSK-sid kasutanud naistel on diagnoositud rinnavähi juhtumid üldjuhul kliiniliselt varasemas arengustaadiumis kui naistel, kes KSK-sid kunagi kasutanud pole.

Harvadel juhtudel on KSK-de kasutajatel täheldatud healoomulisi, veelgi harvem pahaloolumulisi maksakasvajaid. Üksikutel juhtudel on need kasvaja põhjustanud eluohtliku verejooksu kõhuõõnde. Maksakasvajad tuleb diferentsiaaldiagnostiliselt arvesse võtta juhtudel, kui KSK-sid kasutavatel naistel täheldatakse ägedat valu ülakõhus, maksa suurenemist või kõhuõõnesise verejooksu tunnuseid.

Suurema annusega KSK-de (50 mikrogrammi etüüülöstradioli) kasutamisel väheneb endomeetriumi- ja munasarjavähi tekkerisk. Väiksema annusega KSK-de kohta on vastav seaduspärasus seni veel tõendamata.

Muud seisundid

Marionelles sisalduv progestiin on kaaliumi säästvate omadustega aldosterooni antagonist. Enamikul juhtudest ei esine kaaliumisisalduse suurenemist. Siiski esines ühes kliinilises uuringus drospireooni manustamisel mõnedel kerge või mõõduka neerukahjustusega patsientidel, kes samal ajal kasutasid kaaliumi säästvaid ravimeid, kerge, kuigi mitte märkimisväärne seerumi kaaliumisisalduse suurenemine. Seetõttu soovitatakse neerukahjustusega patsientidel, kellel seerumi kaaliumisisaldus on enne ravi alustamist normi ülemisel piiril, kontrollida seerumi kaaliumisisaldust esimese ravitsükli ajal, seda eriti samaaegsel kaaliumi säästvate ravimite kasutamisel. Vt ka lõik 4.5.

KSK-sid kasutades peavad naised, kes kannatavad hüpertriglütserideemia all või kellel suguvõsas seda on esinenud, arvestama tavapärasest suurema pankreatiidi ohuga.

Ehkki paljudel KSK-sid kasutavatel naistel on täheldatud vererõhu vähest tõusu, on kliiniliselt märkimisväärset vererõhu tõusu esinenud harva. Vaid nendel harvadel juhtudel on KSK-de kasutamise viivitamatu katkestamine põhjendatud. Kui KSK-de kasutamise ajal juba varasemast teadaolevat hüpertooniatõbi ja püsivalt kõrge vererõhk või vererõhu oluline tõus ei allu piisaval määral hüpertooniatõve vastasele ravile, tuleb KSK-de kasutamine lõpetada. Vajadusel võib KSK-de kasutamist jätkata, kui vererõhu väärtused normaliseeruvad hüpertensioonivastase raviga.

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

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

Ägedate või krooniliste maksafunktsiooni häirete korral võib vajalik olla KSK-de kasutamise katkestamine kuni maksafunktsiooni näitajate normaliseerumiseni. Raseduse või varasema suguhormoonide kasutamise ajal esinenud kolestaatilise ikteruse ja/või kolestaasiga seotud sügeluse kordumise puhul tuleb KSK-de kasutamine lõpetada.

Kuigi KSK-d võivad mõjutada perifeerset insuliiniresistentsust ja glükoositaluvust, puudub tõendusmaterjal ravirežiimi muutmise vajaduse kohta diabeetikutel, kes kasutavad väikse-annuselisi KSK-

sid (sisaldavad < 0,05 mg etüüülöstradiooli). Siiski on vajalik KSK-sid kasutava diabeetiku hoolikas jälgimine, eelkõige KSK-de kasutamise varases staadiumis.

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

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

Aeg-ajalt on võimalikud kloasmid, eelkõige neil naistel, kellel on esinenud rasedusaegseid kloasme. Naistel, kellel on teadaolev soodumus kloasme tekkeks, tuleb KSK-de manustamise ajal hoiduda otsese päikesevalguse ja ultraviolettkiirguse eest.

Iga kollane tablett sisaldab 62 mg laktoosi tableti kohta ja iga valge tablett sisaldab 89,5 mg laktoosi. Patsiendid, kellel on harvaesinev pärilik galaktoositalumatus, laktaasi puudulikkus või glükoosi-galaktoosi imendumishäire ja kes on laktoosivabal dieedil, peavad seda kogust arvesse võtma.

Meditiiniline läbivaatus/nõustamine

Enne Marionelle kasutamise alustamist või taasalustamist tuleb võtta täielik meditsiiniline anamnees (sh. perekonnaanamnees) 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 Marionelle 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 kohendada igale naisele eraldi.

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

ALAT aktiivsuse suurenemine

Kliinilistes uuringutes C-hepatiidi viirusinfektsiooni ombitasviiri/ paritapreviiri/ ritonaviiri ja dasabuviiri sisaldavate ravimitega koos ribaviriiniga või ilma ravitud patsientidel esines transaminaasi (ALAT) aktiivsuse suurenemist rohkem kui viis korda üle normvahemiku ülempiiri oluliselt sagedamini naistel, kes kasutasid etüüülöstradiooli sisaldavaid ravimeid, näiteks kombineeritud hormonaalsed kontratseptiivid (KHK) (vt lõigud 4.3 ja 4.5).

Vähenenud efektiivsus

KSK-de toime võib väheneda nt seoses võtmata jäänud tablettidega (vt lõik 4.2), seedetrakti häirete (vt lõik 4.2) või koosmanustatavate ravimitega (vt lõik 4.5).

Vähenenud kontroll menstruaaltsükli üle

Kõigi KSK-de korral võib ette tulla ebaregulaarset veritsust (määrivat või nn. läbimurdeverejooksu), eelkõige esimeste kasutusküüde vältel. Seetõttu saab ebaregulaarset veritsust hinnata alles pärast ravimiga kohanemist, milleks kulub ligikaudu kolm tsüklit.

Kui veritsused jäävad ebaregulaarseteks või muutuvad ebaregulaarseteks pärast eelnevalt regulaarseid tsükleid, tuleb kaaluda mittehormonaalseid põhjuseid ja rakendada adekvaatseid diagnostilisi meetmeid maliigsuse või raseduse välistamiseks. Kõne alla tuleb ka kuretaaž.

Mõnel naisel ei pruugi platseebotablettide perioodil veritsust tekkida. Kui naine on võtnud KSK-sid vastavalt lõigus 4.2 esitatud juhiste, on rasedus ebatõenäoline. Kui aga enne esimest ärajäänud veritsust ei ole KSK-sid võetud vastavalt juhistele või on ära jäänud kaks veritsust, tuleb enne KSK-de võtmise jätkamist välistada raseduse võimalus.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

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

- Teiste ravimite mõju Marionellele

Koostoimed võivad tekkida ravimitega, mis indutseerivad mikrosomaalseid ensüüme, mille tulemusena võib kiireneeda suguhormoonide kliirens ja tekkida tsüklilised verejooksud ja/või väheneda rasestumisvastane toime.

Kuidas toimida

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

Lühiajaline ravi

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

Pikaajaline ravi

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

Kirjanduse andmetel on esinenud järgnevaid koostoimeid.

KSK' de kliirensit suurendavad ained (ensüümide induktsiooni tagajärjel väheneb KSK' de efektiivsus), nt: barbituraadid, bosentaan, karbamasepiin, fenütoiin, primidoon, rifampitsiin ja HIV-ravimid ritonaviir, nevirapiin ning efavirens, võimalik, et ka felbamaat, griseofulviin, okskarbasepiin, topiramaat ning naistepuna (*Hypericum perforatum*) sisaldavad ravimid.

Ained, millel on erinevad toimed KSK' de kliirensile:

KSK' dega koosmanustamisel võivad mitmed HIV-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 mittenukleosiidseid pöördtranskriptaasi inhibiitoreid võtval naisel kasutada lisaks barjäärimeetodit.

KSK-de kliirensit vähendavad ained (ensüümi inhibiitorid)

Ensüümide inhibiitorite kasutamisel esinevate võimalike koostoimete kliiniline tähtsus on teadmata.

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

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

Etorikoksiibi annuses 60...120 mg ööpäevas manustamisel koos kombineeritud hormonaalse kontratseptiiviga, mis sisaldas 0,035 mg etüüülöstradioli, suurenes etüüülöstradioli plasmakontsentratsioon vastavalt 1,4...1,6 korda.

- **Marionelle mõju teistele ravimitele**

KSK'd võivad mõjutada teatud muude toimeainete metabolismi. Kontsentratsioonid plasmas ja kudedes võivad vastavalt kas suurened (nt tsüklosporiin) või väheneda (nt lamotrigiin).

Vastavalt *in vivo* koostoimete uuringutele naissoost vabatahtlikel, kes kasutasid markersubstraadina omeprasooli, simvastatiini või midasolaami, on vähetõenäoline, et drospirenoon (annuses 3 mg) mõjutaks kliiniliselt olulisel määral teiste tsükloproom P450 vahendusel metaboliseeruvate toimeainete metabolismi.

Kliinilised andmed näitavad, et etüüülöstradiol inhibeerib CYP1A2 substraatide kliirensit, põhjustades nende plasmakontsentratsiooni vähest (nt teofülliin) või mõõdukat (nt tisanidiin) suurenemist.

- **Muud koostoimed**

Neerupuudulikkuseta patsientidel ei ilmnenud drospirenooni ja AKE-inhibiitorite või MSPVA'de samaaegsel kasutamisel märkimisväärset toimet seerumi kaaliumisisaldusele. Sellele vaatamata pole Marionelle samaaegset kasutamist koos aldosterooni antagonistide või kaaliumi säästvate diureetikumidega uuritud. Antud juhul tuleb seerumi kaaliumisisaldust kontrollida esimese ravitsükli ajal. Vt ka lõik 4.4.

Farmakodünaamilised koostoimed

Samaaegne kasutamine koos ombitasviiri/ paritapreviiri/ ritonaviiri ja dasabuviiri sisaldavate ravimitega koos ribaviriiniga või ilma võib suurendada maksaensüümi ALAT aktiivsust (vt lõigud 4.3 ja 4.4).

Seetõttu peavad Marionelle kasutajad enne nimetatud kombinatsioonravi alustamist üle minema alternatiivsele rasestumisvastasele meetodile (nt ainult progestageeni sisaldav kontratseptiiv või mittehormonaalne vahend). Marionelle kasutamist võib uuesti alustada kaks nädalat pärast nimetatud kombinatsioonravi lõpetamist.

- **Laboratoorsed analüüsid**

Rasestumisvastaste steroidide kasutamine võib mõjutada teatud laboratoorsete analüüsides tulemusi, sh maksa-, kilpnäärme-, neerupealise ja neerufunktsiooni biokeemilisi parameetreid, (transport)valkude plasmasisaldust, nt kortikosteroidide siduv globuliin ning lipiidide/lipoproteiinide fraktsioonid, süsivesikute metabolismi ja koagulatsiooni ning fibrinolüüsi parameetreid. Muutused jäävad üldjuhul laboratoorsete analüüsides normipiiridesse. Drospirenoon suurendab plasma reniini aktiivsust ja plasma aldosterooni sisaldust tänu oma kergele antimineralokortikoidsele toimele.

4.6 Fertilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Marionelle kasutamine ei ole näidustatud raseduse ajal.

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

Loomkatsetes on tiinuse ja imetamise ajal esinenud soovimatuid kõrvaltoimeid (vt lõik 5.3). Nende loomkatsete andmete põhjal ei saa välistada toimeainete hormonaalsest aktiivsusest põhjustatud soovimatuid toimeid. Üldised kogemused KSK-de kasutamisega raseduse ajal ei ole siiski tõendanud tegelikku kahjulikku toimet inimestele.

Saadaolevad andmed drospirenooni/etüüülöstradiooli kasutamise kohta raseduse ajal on väga piiratud ega võimalda teha järeltõlge Marionelle kahjulike toimete kohta rasedusele, loote või vastsündinu tervisele. Hetkeseisuga puuduvad vastavad epidemioloogilised andmed.

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

Imetamine

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

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Uuringuid ravimi toime kohta autojuhtimisele ja masinate käsitlemise võimele ei ole läbi viidud. KSK-de kasutajatel ei ole täheldatud mõju autojuhtimisele ja masinate käsitlemise võimele.

4.8 Kõrvaltoimed

KSK-de tõsised kõrvaltoimed on loetletud ka lõigus 4.4.

Marionelle kasutamise ajal on teatatud järgnevatest kõrvaltoimetest:

Organsüsteemi klass	Kõrvaltoimete esinemissagedus		
	Sage ≥1/100 kuni <1/10	Aeg-ajalt ≥1/1 000 kuni <1/100	Harv ≥1/10 000 kuni <1/1000
Immuunsüsteemi häired			Ülitundlikkus Astma
Psühhiaatrilised häired	Depressiivne meeleolu	Libiido suurenemine Libiido vähenemine	
Närvisüsteemi häired	Peavalu		
Kõrva ja labürindi kahjustused			Vaegkuulmine
Vaskulaarsed häired	Migreen	Hüpertensioon	Venoosne

		Hüpotensioon	trombemboolia (VTE) Arteriaalne trombemboolia (ATE)
Seedetrakti häired	Iiveldus	Oksendamine Kõhulahtisus	
Naha ja nahaaluskoe kahjustused		Akne Ekseem Sügelus Alopeetsia	Nodoosne erüteem Multiformne erüteem
Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired	Menstruatsiooni häired Menstruatsioonide vaheline veritsus Rindade valulikkus Rindade hellus Vaginaalne voolus Vulvovaginaalne kandidiaas	Rindade suurenemine Vaginaalne infektsioon	Eritis rindadest
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid		Vedelikupeetus Kehakaalu tõus Kehakaalu langus	

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

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

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

- Venoossed trombemboolilised häired.
- Arteriaalsed trombemboolilised häired.
- Hüpertensioon.
- Maksakasvajad.
- Teatud seisundite ilmnemine või ägenemine, mille korral seost KSK-de kasutamisega ei ole lõplikult tõestatud: Crohni tõbi, haavandiline koliit, epilepsia emakamüoomid, porfüüria, süsteemne erütematoosluupus, rasedusherpis, Sydenhami korea, hemolüütilis-ureemiline sündroom, kolestaatiline ikterus.
- Kloasmid.
- Ägedate või krooniliste maksafunktsiooni häirete ilmnemisel võib olla vajalik KSK-de kasutamise katkestamise kuni maksafunktsiooni näitajate normaliseerumiseni.
- Päriliku angioödeemiga naistel võivad eksogeensed östrogeenid angioödeemi sümptomeid esile kutsuda või raskendada.

Suukaudsete kontratseptiivide kasutajate seas diagnoositakse rinnavähki pisut rohkem. Kuivõrd rinnavähki esineb alla 40-aastaste naiste seas harva, on rinnavähijuhtude arvu suurenemine vähene võrreldes rinnavähi üldise esinemissagedusega. Põhjuslikku seost KSK-de kasutamisega pole teada. Lisateabe saamiseks vt lõigud 4.3 ja 4.4.

Koostoimed

Suukaudsete kontratseptiivide ja teiste ravimite (ensüümide indutseerijad) koostoimete tulemusena võib tekkida tsükliväliseid verejookse ja/või väheneda rasestumisvastane toime (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

Seni puudub kogemus Marionelle üleannustamise kohta. Tulenevalt kombineeritud suukaudsete kontratseptiividega seotud üldistest kogemustest on üleannustamise võimalikeks sümptomiteks iiveldus, oksendamine ja (noorte neidude korral) vähene tupekaudne veritsus. Antidoodid puuduvad, edasine ravi on sümptomaatiline.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: gestageenide ja östrogeenide fikseeritud kombinatsioonid.

ATC kood: G03AA12

Meetodi ebaõnnestumise Pearl'i indeks: 0,09 (ülemine kahepoolne 95 % usalduspiir: 0,32). Üldine Pearl'i indeks (meetodi viga + patsiendi viga): 0,57 (ülemine kahepoolne 95 % usalduspiir: 0,90)

Marionelle rasestumisvastane toime põhineb erinevate tegurite koosmõjul, millest tähtsaimateks on ovulatsiooni pärssimine ja endomeetriumi muutused.

Marionelle on kombineeritud suukaudne kontratseptiiv, mis sisaldab etüüülöstradiooli ja progestageeni drospirenoon. Terapeutiliste annuste korral on drospirenoonil ka antiandrogeensed ja kerged antimineralokortikoidsed omadused. Drospirenoonil puudub östrogeenne, glükokortikoidne ja anti-glükokortikoidne aktiivsus. Sellest tulenevalt sarnaneb drospirenooni farmakoloogiline profiil suuresti loodusliku progesterooni omaga.

Kliiniliste uuringute tulemused viitavad, et etüüülöstradiool/drospirenoon kerged antimineralokortikoidsed omadused põhjustavad kergeid antimineralokortikoidseid toimeid.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Drospirenoon

Imendumine

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

Toidu samaaegne manustamine drospirenooni biosaadavust ei mõjuta.

Jaotumine

Suukaudse manustamise järgselt väheneb drospirenooni sisaldus seerumis lõpliku poolväärtusajaga 31 tundi. Drospirenoon seondub seerumi albumiiniga; see ei seonu suguhormooni siduva globuliini (ingl *sex hormone binding globulin*, SHBG) ega kortikoidi siduva globuliiniga (ingl *corticoid binding globulin*, CBG). Vaid 3...5% toimeaine kogu seerumi kontsentratsioonist esineb vaba steroidina. Etünüülöstradiolist põhjustatud SHBG tõus ei mõjuta drospirenooni seondumist seerumi valguga. Drospirenooni keskmine näiv jaotusruumala on $3,7 \pm 1,2$ l/kg.

Biotransformatsioon

Suukaudse manustamise järel metaboliseerub drospirenoon ulatuslikult. Põhilised metaboliidid plasmas on drospirenooni happevorm, mis tekib laktoonringi avanemisel, ja 4,5-dihüdro-drospirenoon-3-sulfaat, mis tekib redutseerimise ja sellele järgneva sulfaatimise tulemusena. Drospirenoon läbib ka CYP3A4 katalüüsitava oksüdatiivse metabolismi.

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

Eritumine

Drospirenooni metaboolne kliirens seerumis on $1,5 \pm 0,2$ ml/min/kg. Ainult tühine kogus drospirenooni eritub muutumatu kujul. Drospirenooni metaboliidid erituvad rooja ja uriiniga vahekorras ligikaudu 1:2 kuni 1:4. Metaboliitide eritumise poolestusaeg uriini ja roojaga on ligikaudu 40 tundi.

Tasakaalukontsentratsioonid

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

Patsientide erirühmad

Neerukahjustus

Kergekujulise neerukahjustusega naistel (kreatiniini kliirens CL_{cr} 50...80 ml/min) olid drospirenooni püsikontsentratsioonid seerumis võrreldavad normaalse neerufunktsiooniga naiste omadega. Mõõduka neerukahjustusega naistel (CL_{cr} 30...50 ml/min) oli drospirenooni sisaldus seerumis normaalse neerutalitlusega naiste omaga võrreldes keskmiselt 37% võrra suurem. Samuti oli ravi drospirenooniga kerge ja mõõduka neerukahjustusega naiste jaoks hästi talutav. Ravi drospirenooniga ei avaldanud seerumi kaaliumi kontsentratsioonile kliiniliselt olulist mõju.

Maksakahjustus

Normaalse maksafunktsiooniga isikutega võrreldes vähenes üksikannusega uuringus osalevate mõõduka maksakahjustusega vabatahtlikel kliirens (CL/F) suukaudsel manustamisel ligikaudu 50% võrra. Mõõduka maksakahjustusega vabatahtlikel täheldatud drospirenooni kliirensi langus ei põhjustanud nähtavaid erinevusi seerumi kaaliumikontsentratsioonides. Isegi diabeedi ja samaaegse spironolaktoonravi korral (need kaks tegurit võivad soodustada hüperkaleemia teket) ei täheldatud seerumi kaaliumikontsentratsioonide tõusu üle normi ülemise piiri. Sellest võib järeldada, et kerge või mõõduka maksakahjustusega (Child-Pugh B) patsiendid taluvad drospirenooni hästi.

Etnilised rühmad

Kliiniliselt olulisi erinevusi drospirenooni või etünüülöstradioli farmakokineetikas mongoliidsesse ja europiidsesse rassi kuuluvate naiste vahel ei ole täheldatud.

Etünüülöstradiol

Imendumine

Suukaudsel manustamisel imendub etinüülöstradiool kiiresti ja täielikult. Pärast 30 mikrogrammi suukaudset manustamist saavutatakse maksimaalne plasmakontsentratsioon (100 pg/ml) 1...2 tunniga. Etinüülöstradiool metaboliseerub esmase maksapassaaži käigus ulatuslikult, seda suure indiviididevahelise varieeruvusega. Absoluutne biosaadavus on ligikaudu 45%.

Jaotumine

Etinüülöstradioli näiline jaotusruumala on 5 l/kg, seundumine plasmavalkudega on ligikaudu 98% ulatuses. Etinüülöstradiool indutseerib SHBG ja CBG sünteesi maksas. Ravi ajal 30 mikrogrammi etinüülöstradiooliga tõuseb SHBG kontsentratsioon plasmas ligikaudu 70-lt nmol/l-t 350 nmol/l-ni. Etinüülöstradioli väikesed kogused erituvad rinnapiima (0,02% annusest).

Biotransformatsioon

Soolestikus ja maksas toimub ulatuslik etinüülöstradioli esmane metabolism.

Etinüülöstradiool metaboliseeritakse peamiselt aromaatses hüdrosüülimise teel, samas moodustub hulgaliselt hüdrosüülitud ja metüülitud metaboliite, mis esinevad nii vabade metaboliitide kui ka glükuroniidide ja sulfaatide konjugaatidena. Etinüülöstradioli metaboolne kliirens on ligikaudu 5 ml/min/kg.

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

Eritumine

Etinüülöstradiool ei eritu olulisel määral muutumatul kujul. Etinüülöstradioli metaboliidid erituvad uriini/sapi kaudu vahekorras 4:6. Metaboliitide eritumise poolväärtusaeg on ligikaudu 1 päev. Eritumise poolväärtusaeg on 20 tundi.

Tasakaalukontsentratsioonid

Püsikontsentratsioon saavutatakse ravitsükli teisel poolel ja etinüülöstradioli sisaldus seerumis suureneb ligikaudu 1,4 kuni 2,1 korda.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Loomkatsetes piirdusid drospirenooni ja etinüülöstradioli toimed tuntud farmakoloogiliste toimetega. Reproduktiivtoksilisuse uuringud loomadel näitasid embrüotoksilist ja fetotoksilist toimet, mida peetakse liigispetsiifiliseks. Etinüülöstradiool/drospirenooni kliinilistest annustest suuremate annuste manustamisel täheldati toimet seksuaalsele diferentseerumisele roti lootel, kuid mitte ahvi lootel.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Toimeaineid 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 eritingimusi.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Blisterpakend läbisurutavast alumiiniumfooliumist ja PVC/PVDC kilest.

Pakendi suurused:

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

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Erinõuded puuduvad.

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Sandoz d.d.
Verovškova 57
SI-1000 Ljubljana
Slovenia

8. MÜÜGILOA NUMBER

651909

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 02.11.2009
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 28.02.2014

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Jaanuar 2019