

## RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

### 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

MinayEight 0,03 mg/3 mg, õhukese polümeerikattega tabletid

### 2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

#### **Kollased tabletid (toimeainet sisaldavad tabletid)**

Iga õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 0,03 mg etinüülöstradioli 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 diameetriga ligikaudu 5,7 mm.

Platseebotabletid: valged ümmargused õhukese polümeerikattega tabletid diameetriga ligikaudu 5,7 mm.

### 4. KLIINILISED ANDMED

#### 4.1 Näidustused

Raseduse vältimine.

MinayEight 0,03 mg/3 mg väljakirjutamisel tuleb võtta arvesse konkreetsel naisel käesoleval hetkel esinevaid riskifaktoreid, eriti venoosse trombemboolia (VTE) riskifaktoreid ning VTE riski koos selle ravimiga, võrreldes teiste kombineeritud hormonaalsete kontratseptiividega (KHK) (vt lõigud 4.3 ja 4.4).

#### 4.2 Annustamine ja manustamisviis

##### Annustamine

#### **Kuidas MinayEight 0,03 mg/3 mg võtta**

Tablette tuleb võtta iga päev enam-vähem samal ajal, vajadusel koos vähesese 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 pärast platseebotablettide (viimane rida) võtmist ega pruugi lõppeda enne järgmise pakendiga alustamist.

### **Kuidas alustada MinayEight 0,03 mg/3 mg 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 kontratseptiiv (KSK), tuperõngas või nahaplaaster)

MinayEight 0,03 mg/3 mg võtmist tuleb eelistatavalt alustada eelnevalt kasutatud KSK viimase tableti (viimane toimeainet sisaldav tablett) võtmise päeval, kuid hiljemalt eelnevalt kasutatud KSK tavapärasele tablettivabale või platseebotablettide perioodile järgneval päeval. Tuperõngalt või nahaplaastrilt üleminekul tuleb MinayEight 0,03 mg/3 mg kasutamist eelistatavalt alustada selle eemaldamise päeval, kuid hiljemalt järgmise vastava vahendi kasutuselevõtmise ajaks.

- Üleminek ainult progestageen-meetodilt (ainult progestageeni sisaldav tablett, süst, implantaat) või progestageeni vabastavalt emakasiseselt vahendilt (ESV)

Üleminek ainult progestageeni sisaldavalt tabletilt on lubatud igal ajal (implantaadilt või ESV-lt selle eemaldamise päeval, süstitavalt preparaadilt järgmise süsti ettenähtud päeval), 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 barjäärimeetodi täiendavat kasutamist esimese 7 päeva jooksul. Kui aga vahet on juba aset leidnud, tuleb enne KSK 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 võtmisega hilinetakse **alla 12 tunni**, ei kaasne sellega rasestumisvastase kaitse vähenemist. Unustatud 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 kunagi katkestada kauemaks kui 7 päeva.
2. Hüpotalaamus-hüpopüüis-munasarjad telje piisavaks pärssimiseks on nõutav tablettide katkestusteta võtmine 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 võetud 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 manustati 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 blisteriga tuleb alustada koheselt. Tõenäoliselt ei alga vereeritus enne teise pakendi toimeainet sisaldavate tablettide lõpuni kasutamist, kuid võib esineda määriv või läbimurdeveritsus tabletivõtmise päevadel.
2. Naisele võib soovitada ka lõpetada toimeainet sisaldavate tablettide võtmine käsilolevast blisterist. Seejärel peaks ta võtma tablette viimasest reast (platseebotabletid) kuni 7 päeva, mille sisse on arvestatud võtmatajäänud tablettide päevad ning seejärel jätkama järgmise blisteriga.

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 võtmist, tuleb esimesel võimalusel võtta uus (asendus-) tablett. Võimalusel tuleb uus tablett võtta 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 blisterist.

### **Kuidas menstruaatsioonilaadset verejooksu edasi lükata**

Menstruaatsiooni edasilükkamiseks peab kasutaja alustama uut MinayEight 0,03 mg/3 mg blisterit 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 MinayEight 0,03 mg/3 mg 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 menstruatsioonilaadne vereeritus jääb ära ning seda suurem on võimalus, et esineb läbimurdeveritsus ja määriv veritsus järgmise pakendi kasutamise ajal (sarnaselt menstruatsiooni edasilükkamisele).

#### *Lapsed*

MinayEight 0,03 mg/3 mg 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 suukaudseid kontratseptiive (KSK) ei tohi kasutada ükskõik millise allpool loetletud seisundi korral. Kui mõni neist seisunditest ilmneb esmakordselt KSK kasutamise vältel, tuleb preparaadi kasutamine viivitamatult lõpetada.

- Ülitundlikkus toimeainete või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiaine suhtes.
- Venosne trombemboolia (VTE) või selle tekkerisk:
  - o venosne trombemboolia – käesolev VTE (antikoagulant-ravil) või varem esinenud (nt süvaveenitromboos või kopsuemboolia);
  - o teadaolev pärilik või omandatud soodumus 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 põhjustatud venosse trombemboolia kõrge risk (vt lõik 4.4).
- Arteriaalne trombemboolia (ATE) või selle tekkerisk:
  - o arteriaalne trombemboolia – käesolev või anamneesis olev arteriaalne trombemboolia (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 koosesinemise 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 näitajad pole normaliseerunud.
- Raske neerupuudulikkus või äge neerufunktsiooni häire.
- Käesolev või varem põetud maksakasvaja (hea- või pahaloomulised).
- Teadaolevad või kahtlustatavad suguhormoonidest mõjutatud pahaloomulised seisundid (nt suguelundite või rinnanäärmete korral).
- Diagnoosimata vaginaalne verejooks.
- MinayEight on vastunäidustatud kasutamisel koos ravimitega, mis sisaldavad ombitasviiri/paritapreviiri/ritonaviiri ja dasabuviiri (vt lõigud 4.4 ja lõik 4.5).

### **4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel**

## Hoiatused

Mis tahes allpool nimetatud seisundi või riskifaktori esinemisel tuleb MinayEight 0,03 mg/3 mg sobivust arutada koos naisega.

Naisele tuleb öelda, et nimetatud seisundite või riskifaktorite ägenemisel või esmakordsel ilmnemisel tuleb pöörduda oma arsti poole, et teha kindlaks, kas MinayEight 0,03 mg/3 mg kasutamine tuleb katkestada.

- **Vereringehäired**

### 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 MinayEight 0,03 mg/3 mg, võib VTE risk olla kuni kaks korda suurem. Otsus mis tahes ravimi kasutamise kohta, mis ei ole madalaima VTE tekkeriskiga, tuleb teha alles pärast naise nõu pidamist, veendumaks, et ta mõistab MinayEight 0,03 mg/3 mg kasutamisega seotud VTE tekkeriski; seda, kuidas tema olemasolevad riskifaktorid seda riski mõjutavad ja et tema VTE tekkerisk on kõige kõrgem esimesel kasutamisaastal. On olemas ka mõned tõendid selle kohta, et VTE risk suureneb ka KHK-de uuesti võtmata 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. Hinnanguliselt<sup>1</sup> 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 juhtu<sup>2</sup>.

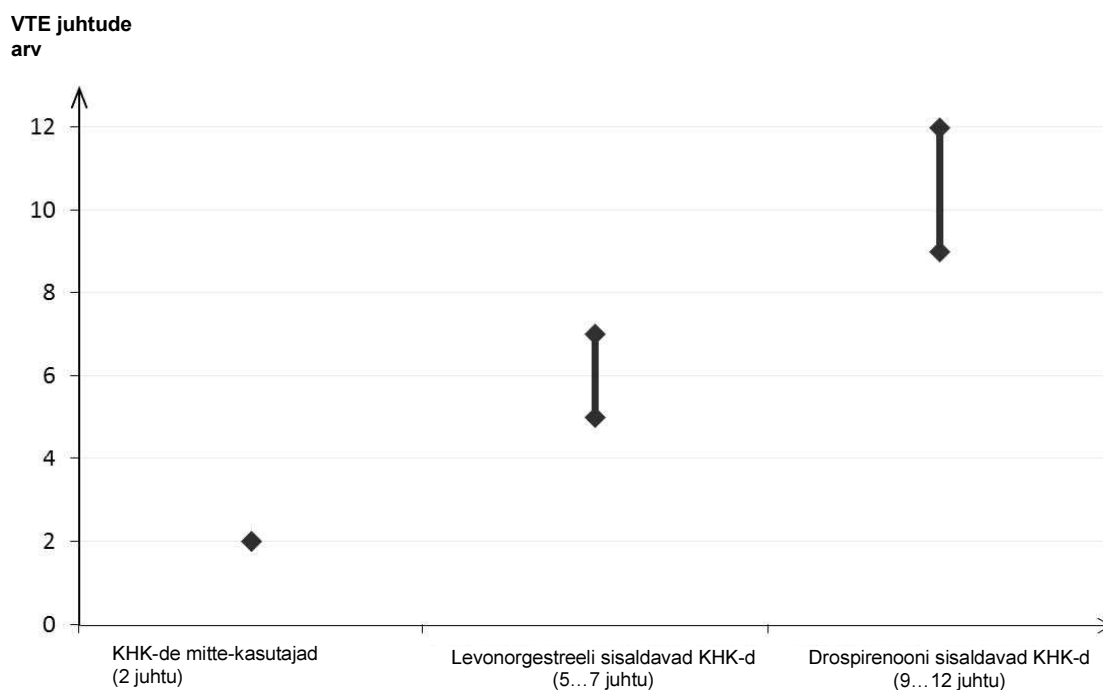
<sup>1</sup> Need juhud määratleti epidemioloogilise uuringu kõikide andmete alusel, kasutades erinevate ravimite suhtelisi riske võrrelduna levonorgestreeli sisaldavate KHK-dega.

<sup>2</sup> 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 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



Epidemioloogilised uuringud näitavad, et drospirenooni sisaldavate suukaudsete rasestumisvastaste vahendite kasutamisel on VTE tekkerisk suurem kui levonorgestreeli sisaldavate suukaudsete rasestumisvastaste vahendite (nn teise põlvkonna preparaadid) puhul, kuid see risk on ilmselt samasugune nagu desogestreel/gestodeeni sisaldavate suukaudsete rasestumisvastaste vahendite (nn kolmanda põlvkonna preparaadid) kasutamisel.

Epidemioloogilised uuringud on seostanud KSK-de kasutamist ka arteriaalse trombemboolia (müokardiinfarkt, transitoorne isheemiline atakk) riski tõusuga.

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

### **VTE riskifaktorid**

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

MinayEight 0,03 mg/3 mg on vastunäidustatud, kui naisel on mitu riskifaktorit, mille tõttu on risk venoosse tromboosi tekkeks kõrge (vt lõik 4.3). Kui naisel on riskifaktoreid rohkem kui üks, võib riski suurenemine olla suurem kui üksikute riskifaktorite summa. Sellisel juhul tuleb arvestada naise VTE koguriskiga. Kui ravimi kasu/riski suhet peetakse negatiivseks, ei tohi KHK-d määrata (vt lõik 4.3).

**Tabel: VTE riskifaktorid**

Riskifaktor	Märkus
Rasvumine (kehamassiindeks üle 30 kg/m <sup>2</sup> )	KMI tõusuga suureneb risk märkimisväärselt. Eriti oluline on seda arvestada juhul, kui esineb ka teisi riskifaktoreid.
Pikaajaline liikumatus, suurem kirurgiline protseduur, mis tahes jalgade või vaagnapiirkonna operatsioon, neurokirurgia või ulatuslik trauma  Märkus: ajutine liikumatus, sh lennureis kestusega üle 4 tunni, võib samuti olla VTE riskifaktoriks, eriti naistel, kellel esineb ka teisi riskifaktoreid	Nendel juhtudel on soovitatav pilli kasutamine katkestada (plaanilise kirurgilise protseduuri korral vähemalt neli nädalat varem) ja mitte taas alustada enne, kui täielikust liikumisvõime taastumisest on möödunud kaks nädalat. Soovimatu raseduse vältimiseks tuleb kasutada muud rasestumisvastast vahendit. Kui MinayEight 0,03 mg/3 mg kasutamist ei ole eelnevalt katkestatud, tuleb kaaluda tromboosivastast ravi.
Esinemine perekonnas (venoosne tromboos) 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 tromboosia 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 jalgas, mis võib tunda anda ainult seistes või kõndides;
- haige jala kõrgem temperatuur, jalanaha punetus või värvimuutus.

Kopsuemboolia sümptomid võivad olla:

- äkki tekkinud ebaselge põhjusega õhupuudus või kiire hingamine;
- äkki tekkinud köha, millega võib kaasneda veriköha;
- terav valu rinnakeres;
- 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). MinayEight 0,03 mg/3 mg on vastunäidustatud, kui naisel on üks tõsine või mitu ATE riskifaktorit, mille tõttu on tal kõrge risk arteriaalse tromboosi tekkeks (vt lõik 4.3). Kui naisel on riskifaktoreid rohkem kui üks, võib riski suurenemine olla suurem, kui üksikute riskifaktorite summa. Sellisel juhul tuleb arvestada ATE koguriski naisele. Kui ravimi kasu/riski suhet peetakse negatiivseks, ei tohi KHK-d määrata (vt lõik 4.3).

**Tabel: ATE riskifaktorid**

Riskifaktor	Märkus
Vanuse tõus	Eriti üle 35 aasta
Suitsetamine	Naistel tuleb soovitada mitte suitsetada, kui nad soovivad kasutada KHK-d. Üle 35-aastastel naistel, kes jätkavad suitsetamist, tuleb tungivalt soovitada kasutada mõnda teist rasestumisvastast meetodit.
Hüpertensioon	
Rasvumine (kehamassiindeks üle 30 kg/m <sup>2</sup> )	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 koordineerimishäired;
- äkki tekkinud segasusseisund, rääkimis- või mõistmisraskus;
- äkki tekkinud nägemishäire ühes või mõlemas silmas;
- äkki tekkinud tugev või pikaajaline teadmata põhjusega peavalu;
- teadvusekaotus või minestamine krampidega või ilma.

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

Müokardiinfarkti sümptomid võivad olla:

- valu, ebamugavustunne, survetunne, raskustunne, pigistus- või täistunne rindkeres, käsivarres või rinnaku all;
- ebamugavustunne, mis kiirgub selga, lõuga, kõripiirkonda, käsivarde, kõhtu;



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

- **Kasvajad**

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

54 epidemioloogilise uuringu metaanalüüsi tulemuste kohaselt eksisteerib KSK-sid kasutavate naiste seas rinnanäärmevähi veidi kõrgenenud suhteline risk (RR = 1,24). Ülemäärane risk kaob järk-järgult 10 aasta jooksul pärast KSK kasutamise lõpetamist. Kuivõrd rinnanäärmevähi on alla 40-aastaste naiste seas harva, siis on praegustel ja hiljutistel KSK kasutajatel diagnoositud rinnanäärmevähi juhtumite arv väike võrreldes rinnanäärmevähi üldise esinemissagedusega. Need uuringud ei tõesta põhjusliku seose olemasolu. Suurenenud risk võib olla põhjustatud rinnanäärmevähi varasemast diagnoosimisest KSK kasutajatel, KSK-de bioloogilisest toimest või nende mõlema koostoimest. Kunagi KSK-d kasutanud naistel diagnoositud rinnanäärmevähi juhtumid kalduvad olema kliiniliselt vähem arenenud kui rinnanäärmevähi juhtumid naistel, kes KSK-d kunagi kasutanud pole.

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

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

- **ALAT aktiivsuse suurenemine**

Kliinilistes uuringutes C-hepatiidi viirusinfektsiooni ombitasviiri/paritaprevir/ritonaviiri ja dasabuviiri koos ribaviriiniga või ilma ravitud patsientidel esines transaminaasi (ALAT) aktiivsuse suurenemist rohkem kui viis korda üle normvahemiku ülemise piiri (ULN) oluliselt sagedamini naistel, kes kasutasid etinüülöstradiooli sisaldavaid ravimeid, nagu kombineeritud hormonaalsed kontratseptiivid (vt lõigud 4.3 ja 4.5).

- **Muud haigusseisundid**

MinayEight 0,03 mg/3 mg's sisalduv progestiin on kaaliumi säästvate omadustega aldosterooni antagonist. Enamikul juhtudest ei esine kaaliumitaseme tõusu. Ühes kliinilises uuringus mõnel patsiendil, kellel esines kerge või mõõdukas neerukahjustus, 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 kaaliumitaset esimese ravitsükli ajal, seda eriti juhul, kui samaaegselt kasutatakse kaaliumisäästvaid ravimeid. Vt ka lõik 4.5.

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

Ehkki paljude KSK-sid kasutatavate naiste korral on täheldatud vererõhu vähest tõusu, on kliiniliselt märkimisväärset vererõhu tõusu esinenud harva. Vaid nendel harvadel juhtudel on KSK kasutamise viivitamatu katkestamine põhjendatud. Kui eelnevalt esinenud hüpertensiooni taustal KSK kasutamise ajal

tekib kestvalt tõusnud vererõhk või vererõhu oluline tõus ei allu hüpertensioonivastasele ravile, tuleb KSK kasutamine katkestada. Kui seda peetakse mõistlikuks, võib KSK kasutamist jätkata juhul, kui hüpertoonivastase raviga saavutatakse normaalsed vererõhuväärtused.

Järgnevate seisundite ilmnemist või ägenemist on seostatud nii raseduse kui ka KSK kasutamisega, kuid tõendus seose kohta KSK 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 östrogenid esile kutsuda või ägestada angioödeemi sümptomeid.

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

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

KSK kasutamise ajal on esinenud endogeense depressiooni, epilepsia, Crohni tõve ja haavandilise jämesoolepõletiku süvenemist.

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

### **Meditsiiniline läbivaatus/nõustamine**

Enne MinayEight 0,03 mg/3 mg kasutamise alustamist või taasalustamist tuleb võtta täielik meditsiiniline anamnees (sh. perekonna anamnees) ja välistada rasedus. Tuleb mõõta vererõhku ja teostada füüsiline läbivaatus lähtudes vastunäidustustest (vt lõik 4.3) ja hoiatustest (vt lõik 4.4). Oluline on juhtida naise tähelepanu venoosse ja arteriaalse tromboosiga seotud teabele, sh MinayEight 0,03 mg/3 mg riskile võrreldes teiste KHK-dega, VTE ja ATE sümptomitele, teadaolevatele riskifaktoritele ja sellele, mida teha tromboosikahtluse korral.

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

Naisi tuleb teavitada sellest, et suukaudsed rasestumisvastased vahendid ei kaitse HIV-nakkuse (AIDS) ega muude sugulisel teel levivate haiguste eest.

### **Vähenenud tõhusus**

KSK-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 menstruaaltsükli kontroll**

Kõigi KSK-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 platseebotablettide faasis menstruatsioonilaadset veritsust tekkida. Kui naine on võtnud KSK-d vastavalt lõigus 4.2 esitatud juhiste, siis on rasedus ebatõenäoline. Kui aga enne esimest ärajäänud vereeritust ei ole KSK-d võetud vastavalt juhiste või on ära jäänud kaks menstruatsioonilaadset veritsust, tuleb enne KSK võtmise jätkamist välistada raseduse võimalus.

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

#### **4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed**

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

##### *Farmakodünaamilised koostoimed*

Samaaegne kasutamine koos ombitasviiri/paritapreviiri/ritonaviiri ja dasabuviiri koos ribaviriiniga või ilma võib põhjustada ALAT aktiivsuse suurenemist (vt lõigud 4.3 ja 4.4). Seetõttu peavad MinayEight kasutajad enne nimetatud kombinatsioonravi alustamist üle minema alternatiivsele kontratseptsiooni meetodile (nt ainult progestageeni sisaldav kontratseptiiv või mittehormonaalne vahend). MinayEight kasutamist võib uuesti alustada 2 nädalat pärast nimetatud kombinatsioonravi lõpetamist.

- Teiste ravimite mõju MinayEight 0,03 mg/3 mg-le  
Koostoimed võivad tekkida ravimitega, mis indutseerivad mikrosomaalseid ensüüme, mille tulemusena võib kiirenedada suguhormoonide kliirens ja tekkida tsüklihäired verejooksud ja/või rasestumisvastase toime langus.

##### *Kuidas toimida*

Ensüümide induktsioon on märgatav juba mõnepäevase ravi järel. Maksimaalne ensüümide induktsioon ilmneb tavaliselt mõne nädala jooksul. Pärast ravikuuri lõppu võib ensüümide induktsioon püsida kuni ligikaudu 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 kogu perioodi vältel ning 28 päeva pärast ravi lõpetamist. Kui ravimi võtmise aeg kestab ka pärast tablettide lõppemist KSK pakendist, tuleb kohe alustada uue KSK pakendiga, ilma tavapärase tabletivaba perioodita.

##### *Pikaajaline ravi*

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

Kirjanduse andmetel on esinenud järgnevaid koostoimeid.

*KSK-de kliirensit suurendavad ained* (ensüümide induktsiooni tagajärjel väheneb KSK-de efektiivsus), nt: barbituraadid, bosentaan, karbamasepiin, fenütoiin, primidoon, rifampitsiin ja HIV-ravimid ritonaviir, nevirapiin ning efavirens, võimalik, et ka felbamaat, griseofulviin, okskarbasepiin, topiramaat ning naistepuna ürti (*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 mitte-nukleosiidseid pöördtranskriptaasi inhibiitoreid võtval naisel kasutada lisaks barjäärimeetodit.

*Ained mis vähendavad KSK-de kliirensit (ensüümi inhibiitorid):*

Võimalike koostoimete kliiniline tähtsus ensüümi inhibiitoritega on teadmata.

Tugevate CYP3A4 inhibiitorite samaaegne manustamine võib suurendada kas estrogeeni, progestiini või nende mõlemate plasmakontsentratsiooni.

Korduva manustamise uuringus drospirenooni (3 mg ööpäevas)/etüüülöstradiooli (0,02 mg ööpäevas) kombinatsiooniga samaaegne tugeva CYP3A4 inhibiitori ketokonasooli manustamisel 10 päeva jooksul suurenes drospirenooni ja etüüülöstradiooli AUC(0-24h) vastavalt 2,7 korda ja 1,4 korda.

Etorikoksiib annuses 60...120 mg ööpäevas põhjustas etüüülestradiooli plasmakontsentratsiooni suurenemise 1,4 kuni 1,6-korda, kui seda kasutati koos 0,035 mg etüüülöstradiooli sisaldava hormonaalse kontratseptiiviga.

Drospirenooni peamised metaboliidid inimese vereseerumis moodustuvad ilma tsütokroom P450 süsteemi osaluseta. Seetõttu on ebatõenäoline, et selle ensüümsüsteemi inhibiitorid võiksid mõjutada drospirenooni metabolismi.

- MinayEight 0,03 mg/3 mg mõju teistele ravimitele

Suukaudsed rasestumisvastased vahendid võivad mõjutada teatud muude toimeainete metabolismi.

Kontsentratsioonid plasmas ja kudedes võivad vastavalt kas suurened (nt tsüklosporiin) või väheneda (nt lamotrigiin).

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

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

- Muud koostoimed

Neerupuudulikkuseta patsientidel ei ilmnenud drospirenooni ja AKE inhibiitorite või MSPVA-de samaaegsel kasutamisel märkimisväärset toimet seerumi kaaliumitasemele. Sellele vaatamata pole MinayEight 0,03 mg/3 mg samaaegset kasutamist koos aldosterooniga 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 aldosteroonitaseme suurenemise.

#### 4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

##### Rasedus

MinayEight 0,03 mg/3 mg ei ole näidustatud raseduse ajal.

Kui naine rasestub MinayEight 0,03 mg/3 mg 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 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 KSK-de kasutamise kohta raseduse ajal ei ole näidanud tegelikku kõrvaltoimet inimestel.

Saadaolevad andmed MinayEight 0,03 mg/3 mg kasutamise kohta raseduse ajal on liiga piiratud ega võimalda seetõttu teha järeldusi MinayEight 0,03 mg/3 mg kahjulike mõjude kohta rasedusele, lootele või vastündinu tervisele. Hetkeseisuga ei ole asjakohased epidemioloogilised andmed saadaval.

Sünnitusjärgsel perioodil tuleb arvesse võtta suurenenud VTE riski, kui taas alustatakse MinayEight 0,03 mg/3 mg kasutamist (vt lõigud 4.2 ja 4.4).

##### Imetamine

KSK-de kasutamine võib mõjutada imetamist, kuna nad võivad vähendada rinnapiima hulka ja muuta selle koostis. Seetõttu ei ole KSK-de kasutamine enne lapse täielikku rinnapiimast võõrutamist üldjuhul soovitatav. Väike kogus rasestumisvastaseid steroidhormoone ja/või nende metaboliite võib KSK kasutamise ajal jõuda rinnapiima. Need kogused võivad last mõjutada.

#### 4.7 Toime reaktsioonikiirusele

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

#### 4.8 Kõrvaltoimed

KSK kasutamisega seotud tõsised kõrvaltoimed on loetletud lõigus 4.4.

MinayEight 0,03 mg/3 mg kasutamise ajal on teatatud järgnevatest kõrvaltoimetest:

Organsüsteemi klass	Kõrvaltoimete esinemissagedus		
	Sage ≥1/100 kuni <1/10	Aeg-ajalt ≥1/1000 kuni <1/100	Harv ≥1/10000 kuni <1/1000
<b>Immuunsüsteemi häired</b>			Ülitundlikkus Astma
<b>Psühhiaatrilised häired</b>	Depressioon	Libiido suurenemine Libiido vähenemine	
<b>Närvisüsteemi häired</b>	Peavalu		

<b>Kõrva ja labürindi kahjustused</b>			Kuulmise langus
<b>Vaskulaarsed häired</b>	Migreen	Hüpertensioon Hüpotensioon	Venoosne trombemboolia (VTE) Arteriaalne trombemboolia (ATE)
<b>Seedetrakti häired</b>	Iiveldus	Oksendamine Kõhulahtisus	
<b>Naha ja nahaaluskoe kahjustused</b>		Akne Ekseem Kihelus Alopeetsia	Nodoosne erüteem Multiformne erüteem
<b>Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired</b>	Menstruaaltsükli häired Menstruatsioonidevaheline veritsus Rindade valulikkus Rindade hellus Eritis tupest Vulvovaginaalne kandidiaas	Rindade suurenemine Vaginiit	Eritis rinnast
<b>Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid</b>		Vedelikupeetus Kehakaalu tõus Kehakaalu langus	

#### Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

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

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

- venoosne trombemboolia;
- arteriaalne trombemboolia;
- hüpertensioon;
- maksakasvajad;
- haigusseisundite ilmnemine või süvenemine, mille korral seost KSK-de kasutamisega ei ole lõplikult tõestatud: Crohni tõbi, haavandiline jämesoolepõletik, epilepsia, emaka müoom, porfüüria, süsteemne erütematoosluupus, rasedusherpes, Sydenhami korea, hemolüütilis-ureemiline sündroom, kolestaatiline ikterus;
- kloasmid;
- ägedate või krooniliste maksafunktsiooni häirete korral võib ilmneda vajadus KSK-de kasutamise katkestamiseks kuni maksafunktsiooni näitajad normaliseerunud;
- päriliku angioödeemiga naistel võivad eksogeensed östrogeenid esile kutsuda või ägestada angioödeemi sümptomeid.

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

#### Koostoimed

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

#### Võimalikest kõrvaltoimetest teavitamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teavitada ka pärast ravimi müügiloo väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse teavitada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest [www.ravimiamet.ee](http://www.ravimiamet.ee) kaudu.

### **4.9 Üleannustamine**

Hetkeseisuga puudub teave MinayEight 0,03 mg/3 mg 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 östrogeenide 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

MinayEight 0,03 mg/3 mg rasestumisvastane toime põhineb erinevate tegurite koostoimel, millest tähtsaimateks on ovulatsiooni pärssimine ja emakalimaskesta muutused.

#### Farmakodünaamilised toimed

MinayEight 0,03 mg/3 mg 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 MinayEight 0,03 mg/3 mg 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. Biosaadavus on vahemikus 76 ja 85 %. Toidu samaaegne manustamine drospirenooni biosaadavust 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. Etüüülöstradiooli 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 roojaga 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 drospirenooni püsikontsentratsioonid seerumis võrreldavad normaalse neerufunktsiooniga naiste omadega. Mõõduka neerukahjustusega naistel (CLcr 30...50 ml/min) olid drospirenooni kontsentratsioonid seerumis normaalse neerufunktsiooniga naiste omadega võrreldes keskmiselt 37% võrra kõrgemad. Samuti oli drospirenoonravi kerge ja mõõduka neerukahjustusega naistele hästi talutav. Drospirenoonravi 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 drospirenooni kliirensi langus ei põhjastanud nähtavaid erinevusi seerumi kaaliumi kontsentratsioonides. Isegi diabeedi ja samaaegse spironolaktoonravi korral (need kaks tegurit võivad soodustada hüperkaleemia teket) ei täheldatud seerumi kaaliumikontsentratsioonide tõusu üle normaalse vahemiku ülempiiri. Sellest võib järeldada, et kerge või mõõduka maksakahjustusega (Child-Pugh B) patsiendid taluvad drospirenooni hästi.

##### *Etnilised rühmad*

Kliiniliselt olulisi erinevusi drospirenooni või etüüülöstradiooli farmakokineetikas Jaapani ja heledanahaliste naiste vahel ei ole täheldatud.

#### **Etüüülöstradiool**

#### Imendumine



Suukaudselt manustatud etinüülöstradiool imendub kiirelt ja täielikult. Pärast 30 mikrogrammi manustamist saavutatakse maksimaalne plasmakontsentratsioon seerumis (100 pg/ml) ligikaudu 1...2 tunniga. Etinüülöstradioolile avaldab toimet ulatuslik esmane maksapassaaž, mida mõjutavad suured indiviididevahelised erinevused. Absoluutne biosaadavus on ligikaudu 45%.

#### Jaotumine

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

#### Biotransformatsioon

Etinüülöstradiool läbib presüsteemse konjugeerimise nii peensoole limaskestas kui maksas. Etinüülöstradiool metaboliseerub peamiselt läbi aromaatsa hüdrosüleerumise, kuid moodustub ka mitmeid hüdrosüleeritud ja metüleeritud metaboliite, mis esinevad vabade metaboliitidena või glükuroniid- ja sulfaatkonjugaatidena. Etinüülöstradiooli metaboolse kliirensi tase on ligikaudu 5 ml/min/kg. Etinüülöstradiool on *in vitro* CYP2X19, CYP1A1 ja CYP1A2 pöörduv inhibiitor, aga mehhanism põhineb ka CYP3A4/5, CYP2C8 ja CYP2J2 inhibeerimisel.

#### Eritumine

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

#### Tasakaalukontsentratsioon

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

### **5.3 Prekliinilised ohutusandmed**

Laboris sooritatud loomkatsete korral piirdusid drospireooni ja etinüülöstradiooli toimed tunnustatud farmakoloogiliste toimetega. Reproduktiivtoksilisuse uuringud loomadel näitasid eriti embrüo- ja fetotoksilist toimet, mida peetakse liigispetsiifiliseks. MinayEight 0,03 mg/3 mg 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 (tüüp A ja tüüp B)

Povidoon K30

Polüsorbaat 80

Magneesiumstearaat

Tableti kate:

Osaliselt hüdrolüüsitud polüvinüülalkohol  
Titaandioksiid (E171)  
Makrogool 3350  
Talk  
Kollane raudoksiid (E172)

**Platsebotabletid (valged tabletid)**

Tableti sisu:

Veevaba laktoos  
Povidoon K30  
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**

Hoida temperatuuril kuni 30 °C

**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 platsebotabletti)  
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**

Müügiloa hoidja  
PharmaSwiss Česká republika s.r.o.,  
Jankovcova 1569/2c,  
170 00 Praha 7  
Tšehhi Vabariik

**8. MÜÜGILOA NUMBER**

651609

**9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV**

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 02.11.2009  
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 11.10.2016

**10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV**

Aprill 2018