

## RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

### 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

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

### 2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

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

INN. *Ethinylestradiolum, drospirenonum.*

Teadaolevat toimet omav abiaine:

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 41,80 mg laktoosi (monohüdraadina).

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

### 3. RAVIMVORM

Õhukese polümeerikattega tablett.

Roosad, ümmargused.

### 4. KLIINILISED ANDMED

#### 4.1 Näidustused

Raseduse vältimine.

Madeleine väljakirjutamisel tuleb võtta arvesse naisel käesoleval hetkel esinevaid individuaalseid riskifaktoreid, eriti venoosse trombemboolia (VTE) riskifaktoreid, ja seda, milline on VTE risk koos Madeleinega võrreldes teiste kombineeritud hormonaalsete kontratseptiividega (vt lõigud 4.3 ja 4.4).

#### 4.2 Annustamine ja manustamisviis

##### Annustamine

##### **Kuidas Madeleinet võtta**

Tablette tuleb võtta iga päev enam-vähem samal ajal, vajadusel koos vähese vedelikuga, blisterpakendil osutatud järjekorras. Tablette tuleb võtta üks tablett ööpäevas 21 päeva järjest. Enne iga järgneva pakendiga alustamist tuleb pidada 7-päevane tabletivaba periood, mille jooksul toimub tavaliselt vereeritus. See algab tavaliselt 2...3. päeval pärast viimase tableti võtmist ega pruugi lõppeda enne järgmise pakendiga alustamist.

##### **Kuidas alustada Madeleine kasutamist**

- Hormonaalseid rasestumisvastaseid vahendeid pole eelnevalt (möödunud kuul) kasutatud Tablettide kasutamist 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)

Madeleine kasutamist tuleb eelistatavalt alustada eelnevalt kasutatud KSK viimase aktiivtableti (viimase toimeaineid sisaldava tableti) manustamise päeval, kuid hiljemalt eelnevalt kasutatud KSK tavapärasele tabletivabale või platseebotablettide perioodile järgneval päeval. Tuperõngalt või transdermaalselt plaastrilt üleminekul tuleb Madeleine kasutamist alustada eelistatavalt selle eemaldamise päeval, kuid hiljemalt järgmise vastava vahendi kasutuselevõtmise ajaks.

- Üleminek ainult progestageen-meetodilt (ainult gestageen-tablett, -süst, implantaat) või gestageeni eraldavalt emakasiseselt süsteemilt (IUS, *intrauterine system*)

Üleminek ainult gestageen-tabletilt on lubatud igal ajal (implantaadilt või IUS-ilt selle eemaldamise päeval, süstitavalt preparaadilt järgmise süsti ettenähtud päeval), kuid kõigil vastavatel juhtudel on soovitatav kasutada lisaks barjäärimeetodit tablettide kasutamise 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 vahekord on juba aset leidnud, tuleb enne KSK kasutamist välistada rasedus või oodata ära esimene menstruatsioon.

Rinnaga toitvad emad– vt lõik 4.6.

### **Mida teha, kui tablett jäi võtmata**

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

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

1. Tablettide kasutamist ei tohi mingil juhul katkestada kauemaks kui 7 päeva.
2. Hüpotalamuse-hüpofüüsi-munasarjade telje piisavaks pärssimiseks on nõutav tablettide katkestusteta kasutamine 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 vahekorras, tuleb arvestada võimaliku rasedusega. Mida rohkem tablette vahele jääb ja mida lähemal tavapärasele tabletivabale perioodile see juhtub, seda suurem on rasestumise oht.

- **2. nädal**

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

- **3. nädal**

Eelseisva 7-päevase tabletivaba aja tõttu on rasestumisvastase kaitse vähenemise oht suur.

Samas on rasestumisvastase kaitse nõrgenemise ärahoidmine tablettide võtmise graafiku kohandamise teel siiski võimalik. Seetõttu puudub juhul, kui järgitakse üht kahest järgnevast võimalusest, vajadus rasestumisvastaste lisaabinõude rakendamiseks, tingimusel, et esimesele ununenud tabletile eelneva 7 päeva jooksul manustati kõik tabletid õigesti. Kui see pole nii, tuleb toimida kooskõlas esimesega kahest võimalusest ja kasutada 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. Järgmise blisterpakendiga tuleb alustada kohe pärast eelmise lõpetamist, s.t kahe pakendi vahele ei tohi jätta tabletivaba perioodi. Tõenäoliselt ei alga vereeritus enne teise pakendi lõpuni kasutamist, kuid võimalik on määriv või nn läbimurdeveritus tabletivõtupäevade vältel.

2. Teine võimalus on lõpetada tablettide võtmine käsilolevast blisterpakendist. Sellele peab järgnema kuni 7-päevane tabletivaba periood, mille sisse on arvestatud vahelejäänud tablettide päevad ning siirdumine järgmise blisterpakendi juurde.

Kui tabletid jäid võtmata ja esimese tavapärase tabletivaba perioodiga ei kaasnunud vereeritust, 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 rasestumisvastaseid meetmeid. Kui oksendamine leiab aset 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 võtmata jäänud tablettide osas esitatud nõuanded – vt lõik 4.2. Kui senist tabletivõtmise graafikut ei soovita muuta, tuleb võtta lisatablett (või tabletid) teisest blisterpakendist.

#### **Kuidas vereeritust edasi lükata**

Menstruatsiooni edasilükkamiseks peab kasutaja alustama uut Madeleine blisterpakendit tabletivaba perioodi pidamata. Pikendamine on võimalik soovitud arvu päevade võrra kuni teise pakendi lõppemiseni. Pikendamise vältel on võimalik nn läbimurde- või määriv verejooks. Seejärel tuleb pidada tavapärane 7-päevane tabletivaba periood ja naasta Madeleine regulaarse kasutamise juurde.

Menstruatsiooni alguse nihutamiseks muule nädalapäevale võib eelseisvat tabletivaba 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 kestel (sarnaselt menstruatsiooni edasilükkamisele).

#### Manustamisviis

Suukaudne.

#### **4.3 Vastunäidustused**

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

- Venosne trombemboolia (VTE) või selle tekkerisk
  - Venosne trombemboolia- käesolev (antikoagulant-ravil) või anamneesis (nt süvaveenitromboos või kopsuemboolia).

- Teadaolev pärilik või omandatud eelsoodumus venoosse trombemboolia tekkeks, nt aktiveeritud C-valgu (APC) resistentsus (sh V faktori Leideni mutatsioon), antitrombiin-III vaegus, C-valgu vaegus, S-valgu vaegus.
- Suurem kirurgiline protseduur koos pikaajalise liikumatusega (vt lõik 4.4).
- Mitme riskifaktori esinemisest tingitud venoosse trombemboolia suur risk (vt lõik 4.4).
- Arteriaalne trombemboolia (ATE) või selle tekkerisk
  - Arteriaalne trombemboolia - käesolev või anamneesis (nt müokardiinfarkt) või selle eelne seisund (nt stenokardia).
  - Tserebrovaskulaarne haigus– insult praegu või anamneesis või selle eelne seisund (nt mööduv isheemiline atakk).
  - Teadaolev pärilik või omandatud eelsoodumus arteriaalse trombemboolia tekkeks, nt hüperhomotsüsteineemia ja fosfolipiidivastased antikehad (kardiolipiinivastased antikehad, luupusantikoagulant).
  - Varem esinenud koldeliste neuroloogiliste sümptomitega migreen.
  - 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 sugulistest steroidhormoonidest mõjutatud pahaloomulised seisundid (nt suguelundites või rinnanäärmetes).
- Diagnoosimata vaginaalne verejooks.
- Ülitundlikkus toimeainete või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiaine suhtes.
- Madeleine 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 Madeleine sobivust arutada koos naisega.
- Naisele tuleb öelda, et nimetatud seisundite või riskifaktorite ägenemisel või esmakordsel ilmnmisel tuleb pöörduda oma arsti poole, et teha kindlaks, kas Madeleine 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 Madeleinel, 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 Madeleine 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.

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>.

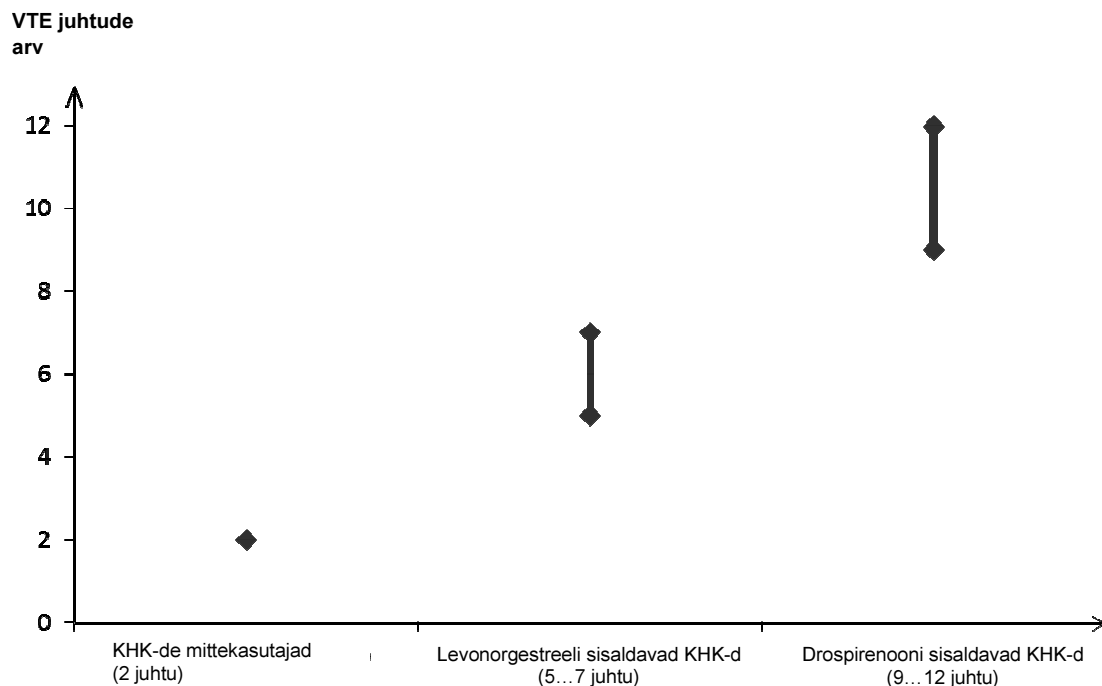
<sup>1</sup> Need juhud määratleti epidemioloogilise uuringu kõikide andmete alusel, kasutades erinevate ravimite suhtelisi riske võrrelduna levonorgestreeli sisaldavate KHK-dega.

<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



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).

Madeleine 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**

<b>Riskifaktor</b>	<b>Märkus</b>
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 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 Madeleine kasutamist ei ole eelnevalt katkestatud, tuleb kaaluda tromboosivastast ravi.
Esinemine perekonnas (venoosne trombemboolia õdedel/vendadel või vanematel, eriti just suhteliselt noores eas, nt enne 50. eluaastat)	Päriliku eelsoodumuse kahtlusel tuleb enne mis tahes KHK määramise otsust saata naine eriarsti konsultatsioonile.
Teised VTE-ga seotud haigusseisundid	Vähkkasvaja, süsteemne erütematoosluupus, hemolüütilis-ureemiline sündroom, krooniline põletikuline soolehaigus (Crohni tõbi või haavandiline koliit) ja sirprakuline aneemia.
Vanuse tõus	Eriti üle 35 aasta.

Puudub üksmeel 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 paistetus või paistetus piki jalaveeni;
- valu või tundlikkus jalgas, mis võib tunda anda ainult seistes või kõndides;
- haige jala kõrgem temperatuur, jalanaha punetus või värvimuutus.

Kopsuemboolia sümptomid võivad olla:

- äkki tekkinud ebaselge põhjusega õhupuudus või kiire hingamine;
- äkki tekkinud 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 jäseme äkiline valu, paistetused ja kergelt sinine värvus.

Kui veresoone sulgus tekib silmas, võivad sümptomid varieeruda valutust hõõgustunud nägemisest kuni nägemiskaotuseni. Mõnikord võib nägemiskaotus tekkida peaaegu kohe.

### **Arteriaalse trombemboolia (ATE) risk**

Epidemioloogilised uuringud on seostanud KHK-de kasutamist arteriaalse trombemboolia (müokardinfarkt) 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). Madeleine 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**

<b>Riskifaktor</b>	<b>Märkus</b>
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 koordinaatsioonihaired;
- 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, sedehyäired 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 selle 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 kasvajad 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 haigusseisundid**

Madeleines sisalduv progestiin kujutab endast kaaliumi säästvate omadustega aldosterooni antagonisti. Enamikul juhtudest ei esine kaaliumisisalduse suurenemist. Siiski esines ühes kliinilises uuringus drospirenooni manustamisel mõnedel kerge või mööduka neerukahjustusega patsientidel, kes samal ajal kasutasid kaaliumi säästvaid ravimeid, kerge, kuigi mitte märkimisväärne, seerumi kaaliumisisaldus suurenemine. Seetõttu soovitatakse neerupuudulikkusega patsientidel, kelle seerumi kaaliumisisaldus on enne ravi alustamist normi ülemisel piiril, kontrollida seerumi kaaliumisisaldust esimese kasutustsükli käigus, seda eriti samaaegsel kaaliumi säästvate ravimite kasutamisel. Vt ka lõik 4.5.

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

Ehkki paljudel KSK-sid kasutavatel naistel on täheldatud vererõhu mõningat tõusu, on kliiniliselt märkimisväärset vererõhu tõusu esinenud harva. Vaid nendel harvadel juhtudel on KSK-de kasutamise viivitamatu katkestamine põhjendatud. Kui KSK-de kasutaja põeb varasemast teadaolevat hüpertooniatõbe ja alaliselt kõrgem vererõhk või vererõhu oluline tõus ei allu kasutamise vältel 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 nahasügelamine; sapikivide teke; porfüüria; süsteemne erütematoosne luupus; hemolüütilis-ureemiline sündroom; Sydenhami koorea; gestatsioonierpes; otoskleroosiga seotud kuulmise halvenemine.

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

Ägedate või krooniliste maksafunktsiooni häirete korral võib nõutav olla KSK-de kasutamise katkestamine kuni maksafunktsiooni normaliseerumiseni. Raseduse või varasema suguhormoonide kasutamise ajal esinenud kolestaatilise ikteruse ja/või kolestaasiga seotud nahasügeluse kordumisega seoses tuleb KSK-de kasutamine lõpetada.

Kuigi KSK-d võivad mõjutada perifeerset insuliiniresistentsust ja glükoositaluvust, puudub tõendusmaterjal ravirežiimi muutmise vajaduse kohta diabeetikute puhul, kes kasutavad väikseannuselisi KSK-sid (sisaldavad < 0,05 mg etüüülöstradioli). 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.

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

### **Meditsiiniline läbivaatus/nõustamine**

Enne Madeleine kasutamise alustamist või taasalustamist tuleb võtta täielik meditsiiniline anamnees (sh perekonnaanamnees) ja välistada raseduse võimalus. 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 Madeleine riskile võrreldes teiste KHK-dega, VTE ja ATE sümptomitele, teadaolevatele riskifaktoritele ja sellele, mida teha tromboosikahtluse korral.

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

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

### **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 etüüülöstradioli 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 koostoimivate 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 küretaaž.

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

#### **Madeleine sisaldab laktoosi ja naatriumi**

Harvaesineva päriliku galaktoositalumatuses, täieliku laktaasipuudulikkusega või glükoos-galaktoosi malabsorptsiooniga patsiendid ei tohi seda ravimit kasutada.

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi ühes õhukese polümeerikattega tabletis, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

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

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

- Teiste ravimite mõju Madeleinele

Koostoimed võivad tekkida ravimitega, mis indutseerivad mikrosomaalseid ensüüme, mille tulemusena võib kiirendada suguhormoonide kliirens ja tekkida tsüklihäired ja/või rasestumisvastase toime nõrgenemine.

#### **Kuidas toimida**

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

#### **Lühiajaline ravi**

Naised, kes võtavad samaaegselt ensüüme indutseerivaid ravimeid, peavad lisaks KSK-le kasutama ajutiselt ka barjäärimeetodit või mõnda muud rasestumisvastast meetodit. Barjäärimeetodit tuleb kasutada ravimite koosmanustamise vältel ning 28 päeva pärast ravi lõpetamist. Kui ravimi võtmise aeg kestab ka pärast tablettide lõppemist KSK pakendist, tuleb kohe alustada uue KSK pakendiga, ilma tavapärase tabletivaba perioodita.

#### **Pikaajaline ravi**

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

Kirjanduse andmetel on esinenud järgnevaid koostoimeid.

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

*Ained, millel on erinevad toimed KSK-de kliirensile:*

KSK-dega koosmanustamisel võivad mitmed HIV-proteaaasi inhibiitorite ja mittenukleosiidsete pöördtranskriptaasi inhibiitorite kombinatsioonid (sh kombinatsioonid HCV-inhibiitoritega) suurendada või vähendada östrogeeni või progestiini plasmakontsentratsioone. Nende muutuste kogumõju võib mõnel juhul olla kliiniliselt oluline.

Seetõttu tuleb võimalike koostoimete ja kaasuvate soovitude väljaselgitamiseks lugeda samaaegselt manustatavate HIV/HCV-ravimite ravimi omaduste kokkuvõtteid. Kahtluse korral tuleb proteaasi inhibiitoreid või mitte-nukleosiidset pöördtranskriptaasi inhibiitoreid võtval naisel kasutada lisaks barjäärimeetodit.

*KSK-de kliirensit vähendavad ained (ensüümide inhibiitorid)*

Ensüümide inhibiitoritega võimalike koostoimete kliiniline tähtsus on teadmata.

Samaaegne manustamine koos tugevate CYP3A4 inhibiitoritega võib suurendada östrogeeni, progestiini või mõlema plasmakontsentratsioone.

Drospirenooni (3 mg ööpäevas)/ etüüülöstradiooli (0,02 mg ööpäevas) kombinatsiooni mitmeannuselises uuringus suurendas samaaegne tugeva CYP3A4 inhibiitori, ketokonasooli 10-päevane manustamine drospirenooni ja etüüülöstradiooli AUC<sub>(0-24h)</sub>-d vastavalt 2,7 ja 1,4 korda.

On näidatud, et etorikoksiibi annuses 60...120 mg ööpäevas samaaegsel kasutamisel koos 0,035 mg etüüülöstradiooli sisaldava kombineeritud hormonaalse kontratseptiiviga, suureneb etüüülöstradiooli plasmakontsentratsioon vastavalt 1,4...1,6 korda.

- Madeleine mõju teistele ravimitele

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

Vastavalt koostoimeuuringutele vabatahtlikel naispatsientidel, kes kasutasid markersubstraadina omeprasooli, simvastatiini või midasolaami, on vähetõenäoline, et drospirenoon annuses 3 mg mõjutab kliiniliselt oluliselt teiste ravimite tsütokroom P450 vahendatud metabolismi.

Kliinilised andmed viitavad, et etüüülöstradiool vähendab CYP1A2 substraatide kliirensit, põhjustades nende plasmakontsentratsiooni vähest (nt teofüllini) või mõõdukat (nt tisanidiini) suurenemist.

- Teised koostoimed

Neerupuudulikkuseta patsientidel ei ilmnud drospirenooni ja AKE-inhibiitorite või NSAID'ide samaaegsel kasutamisel märkimisväärset toimet seerumi kaaliumisisaldusele. Sellele vaatamata pole Madeleine samaaegset kasutamist koos aldosterooni antagonistide või kaaliumi säästvate diureetikumidega uuritud. Antud juhul tuleb seerumi kaaliumisisaldust kontrollida esimese ravitsükli vältel. 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 Madeleine kasutajad enne nimetatud kombinatsioonravi alustamist üle minema alternatiivsele rasestumisvastasele meetodile (nt ainult progestageeni sisaldav kontratseptiiv või mittehormonaalne vahend). Madeleine kasutamist võib uuesti alustada kaks nädalat pärast nimetatud kombinatsioonravi lõpetamist.

- Laboratoorsed analüüsid

Rasestumisvastaste steroidide kasutamine võib mõjutada teatud laboritestide tulemusi, sh maksa-, kilpnäärme-, neerupealiste 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 normaalse laborileiu piiridesse. Drospirenoon suurendab plasma reniini aktiivsust ja suurendab aldosterooni sisaldust tänu oma kergele antimineralokortikoidsele toimele.

#### **4.6 Fertilsus, rasedus ja imetamine**

##### Rasedus

Madeleine kasutamine ei ole näidustatud raseduse ajal.

Kui naine rasestub Madeleine 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 teadmatult kasutatud raseduse ajal.

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

Andmed drospirenooni/etünnüülöstradioli kasutamise kohta raseduse ajal on piiratud ega võimalda seetõttu teha järeldusi Madeleine kahjulike mõjude kohta rasedusele, lootele või vastsündinule. Hetkeseisuga puuduvad vastavad epidemioloogilised andmed.

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

##### Imetamine

KSK-de mõjul 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 vältel 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 kasutamise seostatud tõsised kõrvaltoimed on loetletud ka lõigus 4.4.

Madeleine kasutamise ajal on teatatud järgnevatest kõrvaltoimetest:

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

Organsüsteemi klass	Kõrvaltoimete esinemissagedus		
	Sage ≥ 1/100 kuni < 1/10	Aeg-ajalt ≥ 1/1000 kuni < 1/100	Harv ≥ 1/10 000 kuni < 1/1000
<b>Infektsioonid ja infestatsioonid</b>		Kandidiaas <i>Herpes simplex</i>	
<b>Immuunsüsteemi häired</b>		Allergiline reaktsioon	Astma
<b>Ainevahetus- ja toitumishäired</b>		Söögiisu suurenemine	
<b>Psühhiaatrilised häired</b>	Emotsionaalne labiilsus	Depressioon Närvilisus Unehäired	
<b>Närvisüsteemi häired</b>	Peavalu	Paresteesia Peapööritus	
<b>Silma kahjustused</b>		Nägemishäired	
<b>Kõrva ja labürindi kahjustused</b>			Kuulmislangus
<b>Südame häired</b>		Ekstrasüstoolia Tahhükardia	
<b>Vaskulaarsed häired</b>		Kopsuemboolia Hüpertensioon Hüpotensioon Migreen Veenilaiendid	Venoosne trombemboolia (VTE) Arteriaalne trombemboolia (ATE)
<b>Respiratoorsed, rindkere ja mediastinumi häired</b>		Farüngiit	
<b>Seedetrakti häired</b>	Kõhuvalu	Iiveldus Oksendamine Gastroenteriit Kõhulahtisus Kõhukinnisus Seedetrakti häired	
<b>Naha ja nahaaluskoe kahjustused</b>	Akne	Angioödeem Alopeetsia Ekseem Kihelus Lööve Naha kuivus Seborröa Naha häired	Nodoosne erüteem Multiformne erüteem
<b>Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused</b>		Kaelavalu Valu jäsemetes Lihaskrambid	

Organsüsteemi klass	Kõrvaltoimete esinemissagedus		
	Sage ≥ 1/100 kuni < 1/10	Aeg-ajalt ≥ 1/1000 kuni < 1/100	Harv ≥ 1/10 000 kuni < 1/1000
<b>Neerude ja kuseteede häired</b>		Tsüstiit	
<b>Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired</b>	Rindade valulikkus Rindade suurenemine Rindade hellus Düsmenorröa Metrorraagia	Rinnanäärme kasvaja Fibrotsüstiline rinnanäärme Galaktorröa Munasarjatsüst Kuumahood Menstruatsiooni häired Amenorröa Menorraagia Vaginaalne kandidiaas Vaginiit Voolus suguteedest Vulvovaginaalne häire Tupe kuivus Vaagnavalu Kahtlane <i>Papanicolaou testi</i> tulemus Libiido langus	
<b>Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid</b>		Turse Asteenia Valu Liigne janu Suurenenud higistamine	
<b>Uuringud</b>	Kehakaalu suurenemine	Kehakaalu vähenemine	

Kasutatud on kõige sobivamat MedDRA terminit konkreetse kõrvaltoime, selle sünonüümide ja seotud seisundite kirjeldamiseks.

#### Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

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

KSK-sid kasutavatel naistel on esinenud järgnevaid tõsiseid kõrvaltoimeid, mida käsitletakse lõigus 4.4 „Hoiatused 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 erütematoosne luupus, *herpes gestationis*, Sydenhami koorea, hemolüütilis-ureemiline sündroom, kolestaatiline ikterus;
- kloasmid;
- ägedate või krooniliste maksafunktsiooni häirete ilmnemine võib tingida 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 keskmisest veidi sagedamini. 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 tulemusel võib tekkida tsüklivälist verejooksu ja/või rasestumisvastase toime nõrgenemist (vt lõik 4.5).

#### Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

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

### **4.9 Üleannustamine**

Puuduvad teated Madeleine üleannustamise kohta. Tulenevalt üldistest kombineeritud suukaudsete kontratseptiividega seotud kogemustest on üleannustamise võimalikeks sümptomiteks iiveldus, oksendamine ja (noorte neidude korral) vähene tupekaudne veritsus. Antidoodid puuduvad, 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: 0,11 (ülemine kahepoolne 95 % usalduspiir: 0,60).  
Üldine Pearl'i indeks (meetodi viga + patsiendi viga): 0,31 (ülemine kahepoolne 95 % usalduspiir: 0,91)

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

Madeleine on kombineeritud suukaudne kontratseptiiv, mis sisaldab etüüülöstradiooli ja drospirenooni (gestageen). Terapeutiliste annuste korral on drospirenoonil ka antiandrogeensed ja kerged antimineralokortikoidsed omadused. Drospirenoonil puudub östrogeenne, glükokortikoidne ja antiglükokortikoidne 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 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...85 %. Toidu samaaegne manustamine ei mõjuta drospirenooni biosaadavust.

### Jaotumine

Suukaudse manustamise järgselt väheneb drospirenoonisisaldus 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 happelised vormid, mis tekivad laktoonringi avanemisel, ja 4,5-dihüdro-drospirenoon-3-sulfaat, mis moodustuvad redutseerimise ja sellele järgneva sulfaatimise teel. Drospirenoon läbib ka CYP3A4 katalüüsitava oksüdatiivse metabolismi.

*In vitro* inhibeerib drospirenoon nõrgalt kuni mõõdukalt 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 muutumatul kujul. Drospirenooni metaboliidid erituvad rooja ja uriiniga vahekorras ligikaudu 1:2 kuni 1:4. Metaboliitide eritumise poolestusaeg uriini ja roojaga on ligikaudu 40 h.

### Tasakaalukontsentratsioon

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

### Patsientide erirühmad

#### *Neerukahjustus*

Kergekujulise neerukahjustusega naistel (kreatiniini kliirens CLcr 50...80 ml/min) oli drospirenooni püüsisaldus seerumis võrreldav normaalse neerufunktsiooniga naiste omaga. Mõõduka neerukahjustusega naistel (CLcr 30...50 ml/min) oli drospirenoonisisaldus seerumis normaalse neerutalitlusega naiste omaga võrreldes keskmiselt 37% võrra suurem. Samuti oli drospirenoonikuur kerge ja mõõduka neerukahjustusega naiste jaoks hästi talutav. Drospirenoonikuur ei avaldanud seerumi kaaliumi kontsentratsioonile kliiniliselt olulist mõju.

#### *Maksakahjustus*

Normaalse maksafunktsiooniga isikutega võrreldes vähenes üksikannusega uuringus osalevate mõõduka maksakahjustusega vabatahtlike kliirens (CL/F) suukaudsel manustamisel ligikaudu 50% võrra. Mõõduka maksakahjustusega vabatahtlikele täheldatud drospirenooni kliirensi langus ei avaldunud nähtavate erinevustena seerumi kaaliumikontsentratsioonide seisukohast. 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 etinüülöstradioli farmakokineetikas jaapanlaste ja euroopiidsesse rassi kuuluvate naiste vahel ei ole täheldatud.

## **Etinüülöstradiol**

### Imendumine

Suukaudsel manustamisel imendub etinüülöstradiol kiirelt ja täielikult. Pärast ühekordset suukaudset manustamist saavutatakse maksimaalne plasmakontsentratsioon (33 pg/ml) 1...2 tunniga. Presüsteemse konjugatsiooni ja esmase maksapassaaži tulemusena on absoluutne biosaadavus ligikaudu 60%. Koos toiduga manustamisel vähenes etinüülöstradioli biosaadavus ligikaudu 25% uuringus osalejatest, samas kui ülejäänutel vastavaid muutusi ei täheldatud.

### Jaotumine

Seerumi etinüülöstradioli sisaldus väheneb kahefaasiliselt, lõplikku dispositsioonifaasi iseloomustab ligikaudu 24-tunnine poolväärtusaeg. Etinüülöstradiol seostub suures ulatuses, kuid mittespetsiifiliselt seerumi albumiiniga (ligikaudu 98,5%) ja kutsub esile SHBG ning kortikoide siduva globuliini (CBG) kontsentratsioonide tõusu seerumis. Tuvastatud näiv jaotusruumala on ligikaudu 5 l/kg.

### Biotransformatsioon

Etinüülöstradiol metaboliseeritakse ulatuslikult sooles ja esmasel maksapassaažil. Etinüülöstradioli esmane metabolism toimub aromaatses hüdrosüülimise kaudu, kuid moodustub ka mitmesuguseid hüdrosüülitud ja metüülitud metaboliite, mis esinevad nii vabade metaboliitide kui ka glükuroniidide ning sulfaatide konjugaatidena. Etinüülöstradioli metaboolne kliirens on ligikaudu 5 ml/min/kg.

*In vitro* on etinüülöstradiol CYP2C19, CYP1A1 ja CYP1A2 pöörduv inhibiitor ning ka mehhanismipõhine CYP3A4/5, CYP2C8 ja CYP2J2 inhibiitor.

### Eritumine

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

### Tasakaalukontsentratsioon

Püsikontsentratsioon saavutatakse ravitsükli teisel poolel ja etinüülöstradiolisisaldus seerumis suureneb ligikaudu 2,0 kuni 2,3 korda.

## **5.3 Prekliinilised ohutusandmed**

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

## **6. FARMATSEUTILISED ANDMED**

### **6.1 Abiainete loetelu**

#### **Tableti sisu:**

Laktoosmonohüdraat

Eelželatiniseeritud (maisi)tärklis

Povidoon  
Kroskarmelloosnaatrium  
Polüsorbaat 80  
Magneesiumstearaat

**Tableti kate:**

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

**6.2 Sobimatus**

Ei kohaldata.

**6.3 Kõlblikusaeg**

3 aastat.

**6.4 Säilitamise eritingimused**

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

**6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu**

Õhukese polümeerikattega tabletid on pakendatud läbisurutavast alumiiniumfooliumist ja PVC/PVDC kilest blistritesse ja pakendatud karpi.

Pakendi suurused:

Blister: 1 x 21, 2 x 21, 3 x 21, 6 x 21, 13 x 21 õhukese polümeerikattega tabletti

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

**6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks**

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

**7. MÜÜGILOA HOIDJA**

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

**8. MÜÜGILOA NUMBER**

650909

**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**

Märts 2020