

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

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

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Iga tablett sisaldab 3 mg drospirenooni ja 0,03 mg etüüülöstradiooli.

INN. *Ethinylestradiolum, drospirenonum*

Teadaolevat toimet omavad abiained:

Iga õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 48,17 mg laktoosmonohüdraati ja 0,07 mg sojaletsitiini.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Õhukese polümeerikattega tablett.

Valge või peaaegu valge, ümar, kaksikkumer õhukese polümeerikattega tablett. Ühel küljel on märgistus "G63", teine külg on ilma märgistusega.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Raseduse vältimine.

MIDIANA väljakirjutamisel tuleb võtta arvesse konkreetsel naisel käesoleval hetkel esinevaid riskifaktoreid, eriti venoosse trombemboolia (VTE) riskifaktoreid ning VTE riski selle ravimiga, võrreldes teiste kombineeritud hormonaalsete kontratseptiividega (vt lõigud 4.3 ja 4.4).

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Manustamisviis: suukaudne

Annustamine

Kuidas MIDIANA't võtta

Tablette tuleb võtta blisterpakendil näidatud järjekorras iga päev enam-vähem samal ajal, vajadusel koos vähese vedelikuga. Võtta tuleb üks tablett ööpäevas 21. järjestikusel päeval. Enne iga järgneva pakendiga alustamist tuleb pidada 7-päevane tabletivaba periood, mille jooksul esineb tavaliselt menstruaatsioonilaadne vereeritus. See algab tavaliselt 2...3. päeval pärast viimase tableti võtmist ega pruugi lõppeda enne järgmisest pakendist tablettide võtmise alustamist.

Kuidas alustada MIDIANA võtmist

- *Hormonaalseid rasestumisvastaseid preparaate ei ole varem (viimase kuu vältel) kasutatud*
Tablettide võtmist peab alustama naise normaalse menstruaaltsükli esimesel päeval (st tema menstruaalverejooksu esimesel päeval).

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

Eelistatult peaks naine MIDIANA'ga alustama varem kasutatud KSK viimase aktiivse tableti (viimane toimeainet sisaldav tablett) võtmisele järgneval päeval, kuid hiljemalt eelneva KSK tavapärasele tablettivabale perioodile või platseebotablettide perioodile järgneval päeval. Juhul, kui on kasutatud tuperõngast või transdermaalset plaastrit, peab naine MIDIANA kasutamist alustama eelistatavalt selle eemaldamise päeval, kuid mitte hiljem kui päeval, mil pidi toimuma järgmine paigaldamine.

- *Üleminek ainult progestageeni sisaldavalt meetodilt (ainult progestageenne tablett, süst, implantaat) või progestageeni vabastavalt emakasiseselt vahendilt (ESV)*

Naine võib ainult progestageenselt tablettilt üle minna mis tahes päeval (implantaadi või emakasisese vahendi kasutamisel selle eemaldamise päeval; süstitava preparaadi kasutamisel päeval, mil peaks tehtama järgmine süst), kuid kõigil neil juhtudel on soovitatav kasutada esimesel 7-l tablettivõtmise päeval lisaks täiendavat barjäärimeetodit rasestumisest hoidumiseks.

- *Pärast raseduse esimesel trimestril tehtud aborti*

Naine võib alustada kohe. Sellisel juhul ei ole vajadust täiendavate rasestumisvastaste meetodite järele.

- *Pärast sünnitust või teisel trimestril tehtud aborti*

Naistel tuleb soovitada alustada 21. kuni 28. päeval pärast sünnitust või teisel trimestril tehtud aborti. Kui alustatakse hiljem, peab naisele soovitama kasutada täiendavat barjäärimeetodit esimesel 7-l tablettivõtmise päeval. Kui seksuaalvahekord on siiski juba toimunud, tuleb enne KSK-de kasutamise alustamist välistada rasedus või oodata ära esimene menstruatsioon.

Imetavate emade kohta vt lõik 4.6.

Mida teha, kui tablett jäi võtmata

Kui kasutaja on tableti võtmisega hilinenud **vähem kui 12 tundi**, ei ole rasestumisvastane toime nõrgenenud. Naine peab võtmata jäänud tableti võtma niipea, kui see talle meenub. Edasi tuleb tablette võtta tavapärastel aegadel.

Kui kasutaja on tableti võtmisega hilinenud **rohkem kui 12 tundi**, võib rasestumisvastane toime olla nõrgenenud. Unustatud tablettide korral on vaja järgida kahte põhireeglit:

1. Tablettide kasutamist ei tohi kunagi katkestada kauemaks kui 7 päevaks;
2. 7 päevane katkestamata tablettivõtmine on vajalik selleks, et saavutada hüpotalamuse-hüpofüüsi-ovaariumide hormoonide piisav supressioon.

Selle järgi võib igapäevases praktikas anda järgnevat nõu:

- *1. nädal*

Kasutaja peab võtma viimase võtmata jäänud tableti niipea, kui see talle meenub, isegi kui see tähendab, et samal ajal tuleb võtta kaks tabletti. Seejärel tuleb tablettide võtmist jätkata tavapärasel ajal. Järgneva 7 päeva jooksul tuleb kasutada lisaks ka täiendavat barjäärimeetodit (nt kondoom). Kui eelnenud 7 päeva jooksul leidis aset seksuaalvahekord, tuleb arvestada võimaliku rasedusega. Mida rohkem tablette on võtmata jäänud ja mida lähemale jääb see regulaarsele tablettivabale perioodile, seda suurem on rasestumise risk.

- *2. nädal*

Kasutaja peab võtma viimase võtmata jäänud tableti niipea, kui see talle meenub, isegi kui see tähendab, et samal ajal tuleb võtta kaks tabletti. Seejärel tuleb tablettide võtmist jätkata tavapärasel ajal. Eeldusel, et naine on enne esimest võtmata jäänud tabletti 7 päeva jooksul korralikult tablette võtnud, puudub vajadus täiendavate rasestumisvastaste meetodite järele. Kui aga võtmata on jäänud rohkem kui 1 tablett, tuleb naisele soovitada järgneva 7 päeva jooksul kasutada täiendavalt lisavahendeid raseduse vältimiseks.

- *3. nädal*

Läheneva 7-päevase tabletivaba perioodi tõttu on rasestumisvastase toime nõrgenemise risk suur. Rasestumisvastase toime nõrgenemist võib aga vältida, kui reguleerida tablettide võtmise graafikut. Kui kasutada ühte kahest järgnevast võimalusest, ei teki vajadust rasestumisvastaste lisaabinõude järele, eeldades, et eelnevad 7 päeva enne tableti vahelejätmist on korralikult tablette võetud. Kui see aga nii ei ole, tuleb kasutada kahest järgnevast võimalusest esimest ja lisaks ka täiendavaid kaitsevahendeid järgmise 7 päeva jooksul.

1. Naine peab võtma viimase võtmata jäänud tableti niipea, kui see talle meenub, isegi kui see tähendab, et samal ajal tuleb võtta kaks tabletti. Seejärel tuleb tablettide võtmist jätkata tavapärasel ajal. Järgmise blisterpakendiga tuleb alustada kohe pärast eelmise lõpetamist, st kahe pakendi vahele ei tohi jätta tabletivaba perioodi. Tõenäoliselt ei ilmne kasutajal menstruatsioonilaadset vereeritust enne, kui teine pakend on lõpuni kasutatud, kuid tablettide võtmise ajal võib tal esineda määriivat vereeritust.
2. Naisele võib soovitada lõpetada tablettide võtmine käigusolevast blisterpakendist. Seejärel tuleb pidada kuni 7-päevane tabletivaba periood, mille sisse on arvestatud ka tableti võtmata jätmise päevad, ja edasi jätkata uue blisterpakendiga.

Kui naisel jäi tablett võtmata ja pärast seda ei esinenud esimesel tavapärasel tabletivabal perioodil menstruatsioonilaadset vereeritust, tuleb arvestada raseduse võimalusega.

Nõuanded seedetrakti häirete puhul

Raskete seedetrakti häirete (nt oksendamine või kõhulahtisus) esinemise korral ei pruugi imendumine olla täielik ja seetõttu tuleb võtta kasutusele täiendavad rasestumisvastased meetodid. Kui naine oksendab 3...4 tundi pärast tableti võtmist, tuleb niipea kui võimalik võtta uus (asendus-) tablett. Uus tablett tuleb võimaluse korral sisse võtta 12 tunni jooksul pärast tavapärasest tabletivõtmise aega. Kui möödunud on rohkem kui 12 tundi, tuleb kasutada sama skeemi nagu võtmata jäänud tableti puhul (vt lõik 4.2 „Mida teha, kui tablett jäi võtmata“). Kui naine ei soovi oma senist tabletivõtmise graafikut muuta, tuleb võtta lisatablett/lisatabletid teisest blisterpakendist.

Kuidas menstruatsioonilaadset vereeritust edasi lükata

Menstruatsiooni edasilükkamiseks peab naine jätkama MIDIANA uue blisterpakendiga ilma tabletivaba perioodita. Tsükli võib pikendada vastavalt soovile kuni teise pakendi lõppemiseni. Tsükli pikendamise ajal võib naisel esineda läbimurdeveritsust või määriivat veritsust. MIDIANA regulaarset võtmist jätkatakse seejärel pärast tavalist 7-päevast tabletivaba perioodi.

Menstruatsiooni alguse nihutamiseks mõnele teisele nädalapäevale, kui naine on harjunud oma senise skeemi puhul, võib naisele soovitada eelseisva tabletivaba perioodi lühendamist nii mitme päeva võrra kui ta soovib. Mida lühem on intervall, seda suurem on võimalus, et tal ei teki menstruatsioonilaadset verejooksu ja et tal esineb läbimurdeveritsust ning määriivat veritsust teise pakendi kasutamise ajal (täpselt nagu menstruatsiooni edasilükkamise puhul).

Lapsed

MIDIANA kasutamine on näidustatud vaid pärast menstruatsioonide algust. Põhinedes rohkem kui 2000-lt alla 18-aastaselt tütarlapselt kogutud epidemioloogilistele andmetele, puuduvad andmed, mis viitaksid, et ohutus ja efektiivsus selles noores vanuserühmas erineks võrreldes üle 18-aastaste naistega.

4.3 Vastunäidustused

Kombineeritud hormonaalseid kontratseptiive (KHK) ei tohi kasutada järgmiste seisundite esinemisel. Kui mõni neist seisunditest ilmneb esimest korda KHK-de kasutamise ajal, tuleb ravimi kasutamine otsekohe 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 kõrge risk (vt lõik 4.4).
- Arteriaalne trombemboolia (ATE) või selle tekkerisk
 - Arteriaalne trombemboolia - käesolev või anamneesis (nt müokardiinfarkt) või selle eelne seisund (nt stenokardia).
 - Tserebrovaskulaarne haigus – insult praegu või anamneesis või selle eelne seisund (nt mööduv isheemiline atakk).
 - Teadaolev pärilik või omandatud eelsoodumus arteriaalse trombemboolia tekkeks, nt hüperhomotsüsteineemia ja fosfolipiidivastased antikehad (kardioliipiinivastased antikehad, luupus antikoagulant).
 - Varem esinenud koldeliste neuroloogiliste sümptomitega migreen.
 - Kõrge risk arteriaalse trombemboolia tekkeks mitme riskifaktori esinemise tõttu (vt lõik 4.4) või kui esineb üks tõsine riskifaktor näiteks:
 - vaskulaarsete sümptomitega suhkurtõbi;
 - raske hüpertensioon;
 - raske düslipoproteineemia.
- Raske maksahaigus käesolevalt või anamneesis, kuni maksafunktsiooni näitajad ei ole normaliseerunud
- Raske neerupuudulikkus või äge neerfunktsiooni kahjustus
- Maksakasvaja(d) (hea- või pahaloomuline) käesolevalt või anamneesis
- Teadaolevad või kahtlustatavad suguhormoonsõltuvad (nt suguelundite või rinnanäärmete) pahaloomulised protsessid
- Diagnoosimata vaginaalne verejooks
- Ülitundlikkus toimeainete või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainetes suhtes.
- Ülitundlikkus maapähkli või soja suhtes.

MIDIANA samaaegne kasutamine 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 MIDIANA 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 MIDIANA kasutamine tuleb katkestada.
- Kui on diagnoositud või kahtlustatakse VTE-d või ATE-d, tuleb KHK-de kasutamine lõpetada. Juhul kui alustatakse hüübimisvastast ravi, tuleb alustada sobiliku kontratseptiooni kasutamist hüübimisvastase ravi (kumariinid) teratogeensuse tõttu.
- 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 MIDIANA, võib VTE risk olla kuni kaks korda suurem. Otsus mis tahes ravimi kasutamise kohta, mis ei ole madalaima VTE tekkeriskiga, tuleb teha alles pärast naisega nõu pidamist, veendumaks, et ta mõistab MIDIANA kasutamisega seotud VTE tekkeriski; seda, kuidas tema**

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

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

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

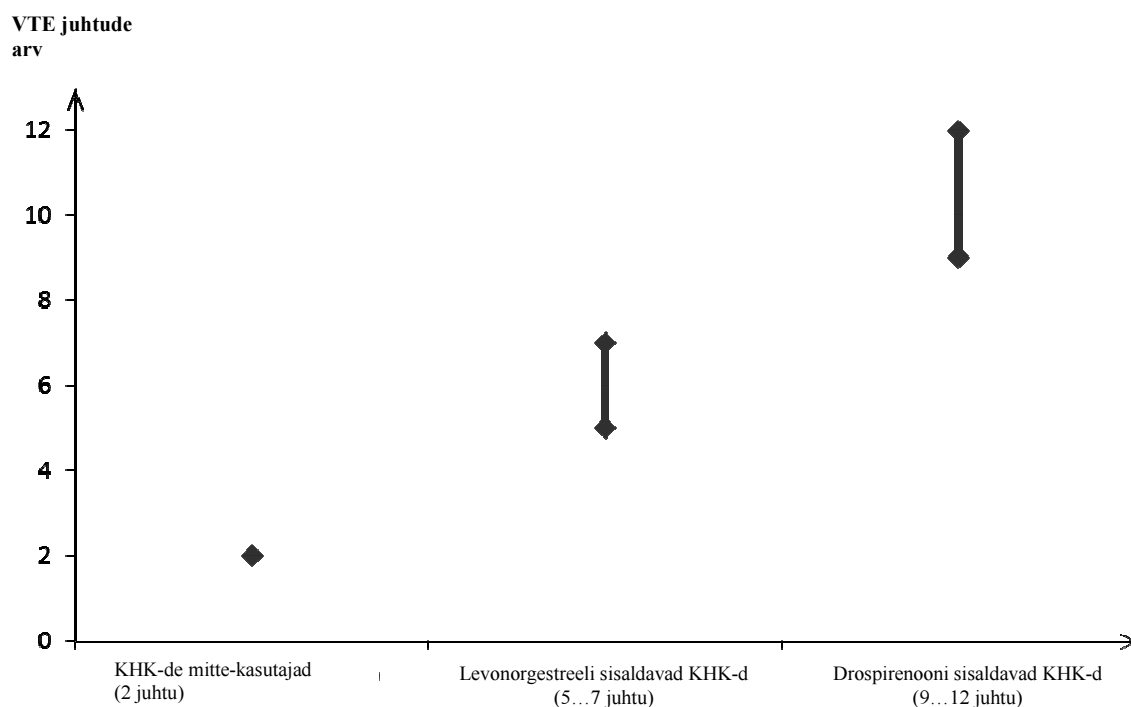
¹ Need juhud määratleti epidemioloogilise uuringu kõikide andmete alusel, kasutades erinevate ravimite suhtelisi riske võrrelduna levonorgestreeli sisaldavate KHK-dega.

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

VTE juhtude arv 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).

MIDIANA on vastunäidustatud, kui naisel on mitu riskifaktorit, mille tõttu on risk venoosse tromboosi tekkeks kõrge (vt lõik 4.3). Kui naisel on riskifaktoreid rohkem kui üks, võib riski suurenemine olla

suurem kui üksikute riskifaktorite summa. Sellisel juhul tuleb arvestada naise VTE koguriskiga. Kui ravimi kasu/riski suhet peetakse negatiivseks, ei tohi KHK-d määrata (vt lõik 4.3).

Tabel. VTE riskifaktorid

Riskifaktor	Märkus
Rasvumine (kehamassiindeks üle 30 kg/m ²)	KMI tõusuga suureneb risk märkimisväärselt. Eriti oluline on seda arvestada juhul, kui esineb ka teisi riskifaktoreid.
Pikaajaline liikumatus, suurem kirurgiline protseduur, mis tahes jalgade või vaagnapiirkonna operatsioon, neurokirurgia või ulatuslik trauma 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 MIDIANA 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, jalgaha punetus või värvimuutus.

Kopsuemboolia sümptomid võivad olla:

- äkki tekkinud ebaselge põhjusega õhupuudus või kiire hingamine;
- äkki tekkinud kõha, millega võib kaasneda verikõha;
- terav valu rindkeres;
- tugev peapööritus või pearinglus;
- kiire või ebakorrapärane südamerütm.

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

Veresoone sulgusele viitavad teised nähud võivad olla jäseme äkiline valu, paistetused 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). MIDIANA 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 ²)	KMI tõusuga suureneb risk märkimisväärselt. Eriti oluline naistel, kellel esineb ka teisi riskifaktoreid.
Esinemine perekonnas (arteriaalne trombemboolia õdedel/vendadel või vanematel, eriti just suhteliselt noores eas, nt enne 50. eluaastat)	Päriliku eelsoodumuse kahtluse korral tuleb enne mis tahes KHK määramise otsust saata naine eriarsti konsultatsioonile.
Migreen	Migreeni esinemissageduse või raskusastme suurenemine (mis võib olla tserebrovaskulaarse häire varajaseks sümptomiks) KHK kasutamise ajal võib olla ravimi kasutamise kohese katkestamise põhjuseks.
Teised vaskulaarsete häiretega seotud haigusseisundid	Suhkurtõbi, hüperhomotsüsteineemia, südameklapi kahjustus ja kodade virvendus, düslipoproteineemia ja süsteemne erütematoosluupus.

ATE sümptomid

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

Tserebrovaskulaarse haiguse sümptomid võivad olla:

- äkki tekkinud tuimus või nõrkus näos, käsivarres või jalas, eriti ühel kehapoolel;
- äkki tekkinud kõndimise raskus, pearinglus, tasakaalu- või koordineerimisvõimehäired;
- äkki tekkinud segasusseisund, rääkimis- või mõistmisraskus;
- äkki tekkinud nägemishäire ühes või mõlemas silmas;
- äkki tekkinud tugev või pikaajaline teadmata põhjusega peavalu;
- teadvusekaotus või minestamine krampidega või ilma.

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

Müokardiinfarkti sümptomid võivad olla:

- valu, ebamugavustunne, survetunne, raskustunne, pigistus- või täistunne rinnakeres, käsivarres või rinnaku all;

- ebamugavustunne, mis kiirgub selga, lõuga, kõripiirkonda, käsivarde, kõhtu;
- täistunne, seedehäired või lämbumistunne;
- higistamine, iiveldus, oksendamine või pearinglus;
- äärmine nõrkus, ärevus või õhupuudus;
- kiire või ebakorrapärane südamerütm.

- Kasvajad

Mõnede epidemioloogiliste uuringute käigus on leitud, et KSK-de pikaajalisel kasutamisel (> 5 aastat) suureneb emakaelavähi tekkerisk, kuid siiani esinevad laharvamused nende leidude seostamisel seksuaalkäitumise ja muudest faktoritest tulenevate [nagu inimese papilloomiviiruse (HPV) esinemine] segavate mõjudega.

54 epidemioloogilise uuringu metaanalüüs näitas diagnoositud rinnanäärmevähi esinemise suhtelise riski vähest suurenemist (RR = 1,24) KSK-de kasutajate hulgas. Lisarisk kaob järk-järgult 10 aasta jooksul pärast KSK kasutamise lõpetamist. Et rinnanäärmevähi esineb alla 40-aastaste naiste hulgas harva, on diagnoositud rinnanäärmevähi juhtude arv praegu ja hiljuti KSK-d kasutanud naiste hulgas väike võrreldes üldise rinnanäärmevähi riskiga. Uuringud ei anna teavet põhjusliku seose kohta. Leitud tulemus võib olla seotud rinnanäärmevähi varasema diagnoosimisega KSK kasutajate hulgas, preparaate bioloogilise toimega või nende mõlema kombinatsiooniga. Naistel, kes on KSK-sid kunagi kasutanud, on diagnoositud rinnanäärmevähi juhud kliiniliselt varajasemad kui neil, kes ei ole neid preparaate kunagi kasutanud.

Harvadel juhtudel on KSK kasutajatel teatatud maksa healoomuliste kasvajate tekkest ja veelgi harvem pahaloormuliste kasvajate tekkest. Üksikjuhtudel on need kasvajad põhjustanud eluohtlikke intraabdominaalseid verejookse. Kui KSK-sid kasutaval naisel tekib tugev ülakõhu valu, maksa suurenemine või intraabdominaalse verejooksu sümptomid, tuleb diferentsiaaldiagnostiliselt arvestada ka maksakasvajaga.

Suurte annustega KSK-de (0,05 mg mikrogrammi etüüülöstradiooli) kasutamisel väheneb endomeetriumi ja munasarjavähi risk. Kas sama kehtib ka väikeste annustega KSK-de kohta, vajab veel kinnitamist.

- Muud haigusseisundid

Progestiinkomponent selles preparaadis on kaaliumi säästvate omadustega aldosterooni antagonist. Enamikel juhtudel ei ole kaaliumitaseme tõusu oodata. Siiski esines ühes kliinilises uuringus drospireooni manustamisel mõnedel kerge või mõõduka neerukahjustusega patsientidel, kes samal ajal kasutasid kaaliumisäästvaid ravimeid, kerge, kuigi mitte märkimisväärne seerumi kaaliumitaseme tõus. Neerupuudulikkusega patsientidel, kelle seerumi kaaliumitaseme oli enne ravi alustamist normaaltasemest kõrgem, soovitatakse seetõttu esimese ravitsükli ajal kontrollida seerumi kaaliumitaset, eriti kui samal ajal kasutatakse kaaliumi säästvaid ravimeid. Vt ka lõik 4.5.

Naistel, kellel on hüpertriglütserideemia või kellel on see haigus olnud perekonna anamneesis, võib KSK-de kasutamise ajal olla suurem pankreatiidi tekkeoht.

Kuigi paljudel KSK-sid kasutavatel naistel on täheldatud vähest vererõhu tõusu, on kliiniliselt märkimisväärset vererõhu tõusu esinenud harva. Ainult neil harvadel juhtudel on KSK-de kasutamise kohene lõpetamine põhjendatud. Kui KSK-de kasutamise ajal juba olemasoleva hüpertensiooni ajal ei allu pidevalt kõrge vererõhk või oluline vererõhu tõus piisavalt hüpertensioonivastasele ravile, tuleb KSK-de kasutamine lõpetada. Vajaduse korral võib KSK-de kasutamist jätkata, kui hüpertensioonivastase raviga on saavutatud normaalsed vererõhu väärtused.

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

Päriliku angioödeemiga naistel võivad eksogeensed östrogeenid indutseerida või ägestada angioödeemi sümptomeid.

Ägedate või krooniliste maksafunktsiooni häirete puhul võib ilmned vajadus KSK-de võtmise peatamiseks, kuni maksafunktsiooni näitajad on normaliseerunud. Kolestaatilise ikteruse ja/või kolestaasiga seotud sügeluse (mis on esinenud raseduse või varasema suguhormoonide kasutamise ajal) kordumise puhul tuleb KSK-de kasutamine peatada.

Kuigi KSK-d võivad mõjutada perifeerset insuliini resistentsust ja glükoositaluvust, ei ole KSK-de väikseid annuseid (< 0,05 mg etüüülöstradioli) kasutataval diabeetikutel vajadust ravirežiimi muuta. Siiski on vajalik diabeetiku hoolikas jälgimine, eriti KSK-de kasutamise varases staadiumis.

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

Aeg-ajalt võivad ilmned kloasmid, iseäranis neil naistel, kellel on kloasme esinenud raseduse ajal. Naised, kellel on kalduvus kloasme tekkeks, peavad KSK-de kasutamise ajal hoiduma otsese päikesevalguse ja ultraviolettkiirguse eest.

Meditsiiniline läbivaatus/konsultatsioon

Enne MIDIANA kasutamise alustamist või taasalustamist tuleb naiselt võtta täielik meditsiiniline anamnees (sh perekonna anamnees) ja välistada rasedus. Tuleb mõõta vererõhku ja teha meditsiiniline läbivaatus lähtuvalt vastunäidustustest (vt lõik 4.3) ja hoiatustest (vt lõik 4.4). Oluline on juhtida naise tähelepanu venoosse ja arteriaalse tromboosiga seotud teabele, sh MIDIANA riskile võrreldes teiste KHK-dega, VTE ja ATE sümptomite, teadaolevatele riskifaktoritele ja sellele, mida teha tromboosikahtluse korral.

Naisele tuleb öelda, et ta loeks hoolikalt läbi patsiendi infolehe ja järgiks seal toodud nõuandeid. Läbivaatuste sagedus ja iseloom peavad põhinema väljatöötatud ravijuhistel ja need tuleb kohandada iga naise puhul individuaalselt.

Naisi tuleb teavitada, et hormonaalsed kontratseptiivid ei kaitse HIV-nakkuse (AIDS) ega teiste sugulisel teel levivate haiguste eest.

Vähenenud efektiivsus

KSK-de tõhusus võib väheneda nt seoses võtmata jäänud tablettide (vt lõik 4.2), seedetrakti häirete (vt lõik 4.2) või samal ajal manustatavate ravimitega (vt lõik 4.5).

Vähenenud kontroll menstruaaltsükli üle

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

Kui veritsused jäävad ebaregulaarseks või muutuvad ebaregulaarseks pärast regulaarseid tsikleid, tuleb arvestada mittehormonaalse põhjusega ja rakendada adekvaatseid diagnostilisi meetmeid pahaloomulise kasvaja või raseduse välistamiseks. Nende hulka võib kuuluda ka emakaõõne puhastus.

Mõnel naisel ei pruugi tabletivabal perioodil menstruaatsioonilaadset vereeritust esineda. Kui naine on võtnud KSK-sid juhendi järgi, mis on esitatud lõigus 4.2, on vähetõenäoline, et ta on rase. Kui aga enne esimest ärajäänud veritsust ei ole KSK-sid juhendi kohaselt võetud või on ära jäänud kaks veritsust, tuleb enne KSK-de võtmise jätkamist raseduse võimalus välistada.

ALAT aktiivsuse tõus

Patsientidel, kes said kliinilistes uuringutes C-hepatiidi viirusvastast ravi ombitasviiri/paritapreviiri/ritonaviiri ja dasabuviiri sisaldavate ravimitega, koos ribaviriiniga või ilma, esines transaminaaside (ALAT) aktiivsuse tõusu rohkem kui 5 korda normi ülemisest piirist (*upper*

limit of normal, ULN) oluliselt sagedamini naistel, kes kasutasid etinüülöstradioli sisaldavaid ravimeid, nagu kombineeritud hormonaalsed kontratseptiivid (KHK-d) (vt lõigud 4.3 ja 4.5).

See ravimpreparaat sisaldab 48,17 mg laktoosmonohüdraati tableti kohta. Patsiendid, kellel on harvaesinev pärilik galaktoosi talumatus, laktaasi defitsiit või glükoosi-galaktoosi malabsorptsioon ning on laktoosivabal dieedil, peavad seda arvesse võtma.

See ravimpreparaat sisaldab 0,070 mg sojaletsitiini tableti kohta. Patsiendid, kes on ülitundlikud maapähkli või soja suhtes, ei tohi seda ravimit võtta.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Märkus: Võimalike koostoimete kindlakstegemiseks tuleb lugeda ka samaaegselt kasutatavate ravimite ravimiinfot.

Farmakodünaamilised koostoimed

Samaaegne kasutamine koos ombitasviiri/paritapreviiri/ritonaviiri ja dasabuviiri sisaldavate ravimitega, koos ribaviriiniga või ilma, võib suurendada ALAT aktiivsuse taseme suurenemise riski (vt lõigud 4.3 ja 4.4). Seega, enne selle kombineeritud raviskeemiga alustamist, peavad MIDIANA't kasutavad naised alustama alternatiivse rasestumisvastase meetodi kasutamist (nt vaid progestageeni sisaldavad kontratseptiivid või mittehormonaalsed vahendid). MIDIANA kasutamist võib uuesti alustada 2 nädalat pärast selle kombineeritud raviskeemi lõpetamist.

Farmakokineetilised koostoimed

- Teiste ravimite toime MIDIANA'le

Koostoimed võivad esineda koos ravimitega, mis indutseerivad mikrosomaalseid ensüüme, mis omakorda võib suurendada suguhormoonide kliirensit ning seega põhjustada läbimurdeveritsust ja/või kontratseptsiooni ebaõnnestumist.

Ravi

Ensüüminduktsiooni võib täheldada juba mõni päev pärast ravi. Maksimaalne ensüüminduktsioon on üldjuhul täheldatav mõne nädala jooksul. Pärast ravi lõpetamist võib ensüüminduktsioon püsida kuni ligikaudu 4 nädala jooksul.

Lühiajaline ravi

Naised, kes saavad ravi ensüümindutseerivate ravimitega peavad ajutiselt lisaks KSK-dele kasutama barjäärimeetodit või muud kontratseptsioonimeetodit. Barjäärimeetodit peab kasutama kogu samaaegse ravi ajal ning 28 päeva jooksul pärast ravi lõpetamist. Kui ravi kestab edasi pärast KSK-de paki lõpetamist, tuleb kohe alustada järgmise KSK pakiga ilma tavapärase tabletivaba intervallita.

Pikaajaline ravi

Naistel, kes saavad pikaajalist ravi ensüümindutseerivate ainetega, on soovitatav kasutada muud usaldusväärset, mittehormonaalset kontratseptsiooni.

Kirjanduses on teatatud järgmistest koostoimetest.

Ained, mis suurendavad KSK-de kliirensit (KSK-de efektiivsuse vähenemine ensüüminduktsiooni tõttu), nt:

Barbituraadid, bosentaan, karbamasepiin, fenütoin, primidoon, rifampitsiin ja HIV ravim ritonaviir, nevirapiin ja efavirens ja tõenäoliselt ka felbamaat, griseofulviin, okskarbasepiin, topiramaat ja ravimid, mis sisaldavad taimset naistepunaürti (*Hypericum perforatum*).

Ained, millel on KSK-de kliirensile erinevad toimed:

Koosmanustamisel KSK-dega, võivad paljud HIV proteaasi inhibiitorite ja mittenukleosiidsete pöördtranskriptaasi inhibiitorite kombinatsioonid, sealhulgas kombinatsioonid HCV inhibiitoritega, suurendada või vähendada östrogeenide või progestiinide kontsentratsiooni plasmas. Mõnedel juhtudel võib nende muutuste toime olla kliiniliselt oluline.

Seega tuleb tutvuda samaaegselt kasutatavate HIV/HCV ravimite ravimiinfodega, et tuvastada võimalikud koostoimed ja vastavad soovitusel. Kahtluse korral tuleb naistel, kes saavad ravi proteaasi inhibiitoritega või mittenukleosiidsete pöördtranskriptaasi inhibiitoritega, kasutada lisaks muud barjäärimeetodit.

Ained, mis vähendavad KSK-de kliirensit (ensüümide inhibiitorid):

Võimalike koostoimete kliiniline olulisus ensüüminhibiitoritega ei ole teada.

Samaaegne manustamine koos tugevate CYP3A4 inhibiitoritega võib suurendada östrogeeni või progestiini või nende 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_(0...24h)-d vastavalt 2,7 ja 1,4 korda.

Etorikoksiibi samaaegsel manustamisel annuses 60 kuni 120 mg/ööpäevas koos 0,035 mg etüüülöstradiooli sisaldava kombineeritud hormonaalse kontratseptiiviga, on näidatud etüüülöstradiooli plasmakontsentratsiooni 1,4 kuni 1,6 kordset suurenemist.

- MIDIANA toime teistele ravimitele

Suukaudsed kontratseptiivid võivad mõjutada teatud teiste toimeainete metabolismi.

Kontsentratsioonid vereplasmas ja kudedes võivad vastavalt suureneeda (nt tsüklosporiin) või väheneda (nt lamotrigiin).

Vastavalt *in vivo* koostoimeuuringutele vabatahtlikel naistel, kes kasutasid markersubstraadina omeprasooli, simvastatiini või midasolaami, on drospirenooni 3 mg annuse kliiniliselt oluline koostoime teiste tsütokroom P450 vahendusel metaboliseeruvate toimeainetega vähetõenäoline.

Kliinilised andmed viitavad, et etüüülöstradiool inhibeerib CYP1A2 substraatide kliirensit, mis võib põhjustada nende ainete vähest (nt teofülliin) või mõõdukat (nt tisanidiin) plasmakontsentratsiooni suurenemist.

- Teised koostoimevormid

Neerupuudulikkuseta patsientidel ei ilmnenud drospirenooni ja AKE inhibiitorite või MSPVA-de samaaegsel kasutamisel märkimisväärset toimet seerumi kaaliumitasemele. Siiski ei ole drospirenoon/etüüülöstradiooli kasutamise kohta koos aldosterooni antagonistidega või kaaliumi säästvate diureetikumidega uuringuid läbi viidud. Sellisel juhul tuleb seerumi kaaliumitaset kontrollida esimese ravitsükli ajal. Vt ka lõik 4.4.

- Laboratoorsed analüüsid

Rasestumisvastaste steroidhormoonide kasutamine võib mõjutada teatud laboratoorsete analüüside tulemusi, sh maksa-, kilpnäärme-, neerupealiste- ja neerufunktsiooni biokeemilisi näitajaid, (transport)valkude plasmataset, nt kortikosteroidide siduva globuliini ja lipiidide/lipoproteiinide fraktsioone; süsivesikute metabolismi ning koagulatsiooni ja fibrinolüüsi parameetreid. Muutused jäävad üldiselt laboratoorsete analüüside normipiiridesse. Kergest antimineralokortikoididest toimest tingituna suurendab drospirenoon plasma reniini aktiivsust ja plasma aldosteroonitaset.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

MIDIANA ei ole näidustatud raseduse ajal kasutamiseks.

Kui naine rasestub drospirenoon/etüüülöstradiooli kasutamise ajal, tuleb ravimi manustamine kohe lõpetada. Siiski ei ole ulatuslikud epidemioloogilised uuringud näidanud ei sünnidefektide riski kasvu neil lastel, kelle emad kasutasid KSK-sid enne rasedust, ega teratogeenset toimet, kui KSK-sid kasutati tahtmatult raseduse varases staadiumis.

Loomkatsed on näidanud tiinuse ja imetamise ajal esinenud kõrvaltoimeid (vt lõik 5.3). Nende loomkatsete põhjal ei saa välistada toimeainete hormonaalsest aktiivsusest tingitud kõrvaltoimete esinemist. Üldine kogemus KSK-de kasutamisest raseduse ajal ei ole siiski andnud tõendeid kahjulikust toimest inimesele.

Saadaolevad andmed drospirenoon/etünnüülöstradiooli kasutamise kohta raseduse ajal on väga piiratud ega võimalda teha järeldusi drospirenoon/etünnüülöstradiooli võimaliku negatiivse toime kohta rasedusele, loote või vastündinu tervisele. Praegu puuduvad asjakohased epidemioloogilised andmed.

Sünnitusjärgsel perioodil tuleb arvesse võtta suurenenud VTE riski, kui taasalustatakse MIDIANA kasutamist (vt lõigud 4.2 ja 4.4).

Imetamine

KSK-d võivad imetamist mõjutada, sest nende toimel võib väheneda rinnapiima hulk ja muutuda selle koostis. Seega ei ole KSK-de kasutamine enne lapse täielikku rinnapiimast võõrutamist üldiselt soovitatav. Väike kogus kontratseptiivseid steroidhormoone ja/või nende metaboliite võib KSK-de kasutamise ajal jõuda rinnapiima. Need kogused võivad last mõjustada.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Ravimi toime kohta autojuhtimisele ja masinate käsitlemise võimele ei ole uuringuid läbi viidud. KSK-de kasutajatel ei ole täheldatud toimet autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimele.

4.8 Kõrvaltoimed

KSK-de kasutamisega seostatud tõsised kõrvaltoimed on loetletud lõigus 4.4.

Drospirenooni/etünnüülöstradiooli (nagu MIDIANA) kasutamise ajal on täheldatud järgmiste kõrvaltoimete esinemist:

Organsüsteemi klass (MedDRA)	Kõrvaltoimete esinemissagedus		
MedDRA versioon 14.1	Sage ≥1/100 kuni <1/10	Aeg-ajalt ≥1/1000 kuni <1/100	Harv ≥1/10 000 kuni <1/1000
Immuunsüsteemi häired			ülitundlikkus, astma
Psühhiaatrilised häired	meeleolu langus	libiido suurenemine, libiido vähenemine	
Närvisüsteemi häired	peavalu		
Kõrva ja labürindi kahjustused			vaegkuulmine
Vaskulaarsed häired	migreen	hüpertensioon, hüpotensioon	venoosne trombemboolia (VTE), arteriaalne trombemboolia (ATE)
Seedetrakti häired	iiveldus	oksendamise, kõhulahtisus	
Naha ja nahaaluskoe häired		akne, ekseem, sügelus, alopeetsia	<i>erythema nodosum</i> , <i>erythema multiforme</i>
Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired	menstruaaltsükli häired, vereeritus menstruaatsioonitsükli vahel,	rinnanäärmete suurenemine, vaginaalne infektsioon	eritis rinnast

	rindade valu, rindade hellus, vaginaalne eritis, vulvovaginaalne kandidiaas		
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid		vedelikupeetus, kehakaalu tõus, kehakaalu langus	

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

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

KSK-sid kasutavatel naistel on esinenud järgnevaid tõsiseid kõrvaltoimeid, mida on käsitletud lõigus 4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud:

- Venoossed trombemboolilised häired;
- Arteriaalsed trombemboolilised häired;
- Hüpertensioon;
- Maksatumorid;
- Teatud seisundite ilmnemine või süvenemine, millede seost KSK-de kasutamisega ei ole tõestatud: Crohni tõbi, haavandiline koliit, epilepsia, emakamüoomid, porfüüria, süsteemne erütematoosluupus, *herpes gestationis*, Sydenhami koorea, hemolüütilis-ureemiline sündroom, kolestaatiline ikterus;
- Kloasmid;
- Ägedate või krooniliste maksahaiguste puhul võib ilmneda vajadus KSK-de võtmise peatamiseks, kuni maksafunktsiooni näitajad on normaliseerunud;
- Päriliku angioödeemiga naistel võivad eksogeensed östrogeenid indutseerida või süvendada angioödeemi sümptomeid.

KSK-de kasutajate hulgas esineb rinnanäärmevähi diagnoose pisut rohkem. Kuivõrd rinnanäärmevähk on alla 40-aastaste naiste seas haruldane, on diagnoositud rinnanäärmevähi juhtumite arv väike, võrreldes rinnanäärmevähi üldise riskiga. KSK-de kasutamise põhjuslik roll ei ole teada. Lisateabe saamiseks vt lõigud 4.3 ja 4.4.

Koostoimed

Läbimurdeveritsus ja/või kontratseptsiooni ebaõnnestumine võib tekkida muude ravimite (ensüümindutseerijad) koostoimete tõttu suukaudsete kontratseptiividega (vt lõik 4.5).

Võimalikest kõrvaltoimetest teavitamine

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

4.9 Üleannustamine

Siiani puudub kogemus drospirenoon/etünnüülöstradioli kombinatsiooni üleannustamise kohta. Kombineeritud suukaudsete kontratseptiivide kasutamisega saadud üldise kogemuse põhjal võivad sellisel juhul ilmneda järgnevad sümptomid: iiveldus ja oksendamine ning noortel tüdrukutel vähene vaginaalne verejooks. Antidoodid puuduvad ja edasine ravi peaks olema sümptomaatiline.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

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

Meetodi ebaõnnestumise Pearl'i indeks: 0,09 (ülemine kahepoolne 95% usalduspiir: 0,32).
Üldine Pearl'i indeks (meetodipoolne ebaõnnestumine + patsiendipoolne ebaõnnestumine): 0,57
(ülemine kahepoolne 95% usalduspiir: 0,90).

Toimemehhanism

MIDIANA kontratseptiivne toime põhineb erinevate tegurite koostoimel, millest olulisimad on ovulatsiooni pärssimine ja endomeetriumi muutused.

MIDIANA on kombineeritud suukaudne kontratseptiiv, mis sisaldab etüüülöstradioli ja progestageeni drospirenooni. Terapeutilistes annustes on drospirenoonil ka antiandrogeensed ja kerged antimineralkortikoidsed omadused. Sellel puudub östrogeenne, glükokortikoidne ja antiglükokortikoidne aktiivsus. Sellest lähtuvalt sarnaneb drospirenooni farmakoloogiline profiil loodusliku hormooni progesterooni profiiliga.

Kliinilised uuringud viitavad kergetest antimineralkortikoidsetest omadustest tingitud kergele antimineralkortikoidsele toimele.

5.2 Farmakokineetilised omadused

- Drospirenoon

Imendumine

Suukaudsel manustamisel imendub drospirenoon kiiresti ja peaaegu täielikult. Maksimaalne kontsentratsioon seerumis, mis on ligikaudu 38 ng/ml, saavutatakse pärast preparaadi ühekordset manustamist 1...2 tunniga. Drospirenooni biosaadavus on vahemikus 76 ja 85%. Toiduga koos manustamine ei mõjuta drospirenooni biosaadavust.

Jaotumine

Suukaudse manustamise järel langeb drospirenoonitase seerumis kahes järgus lõplike poolväärtusaegadega 31 tundi. Drospirenoon seondub seerumi albumiiniga ja ei seonu suguhormooni siduva globuliini (*sex hormone binding globulin*, SHBG) ega kortikoidi siduva globuliiniga (*corticoid binding globulin*, CBG). Vaid 3...5% kogu toimeaine plasmakontsentratsioonist esineb vaba steroidhormoonina. Etüüülöstradioli indutseeritud SHBG kontsentratsiooni tõus ei mõjuta drospirenooni seondumist seerumi valkudega. Drospirenooni keskmine näiline jaotusruumala on $3,7 \pm 1,2$ l/kg.

Biotransformatsioon

Pärast suukaudset manustamist metaboliseeritakse drospirenoon ulatuslikult. Põhilised metaboliidid plasmas on drospirenooni laktoonringi avanemisel tekkivad happelised vormid ja sellele järgneval sulfatsioonil tekkiv 4,5-dihüdrodrospirenoon-3-sulfaat. Drospirenoon läbib ka CYP3A4 katalüüsitud oksüdatiivse metabolismi.

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

Eritumine

Drospirenooni seerumi metaboolne kliirens on $1,5 \pm 0,2$ ml/min/kg. Drospirenoon eritub muutumatul kujul vaid väga väikeses koguses. Drospirenooni metaboliidid erituvad rooja ja uriiniga ligikaudu vahekorras 1,2 : 1,4. Metaboliitide eritumise poolväärtusaeg uriini ja roojaga on ligikaudu 40 tundi.

Tasakaaluseisundi plasmakontsentratsioonid

Ühe ravitsükli ajal on drospirenooni maksimaalne tasakaaluseisundi kontsentratsioon vereseerumis ligikaudu 70 ng/ml, mis saavutatakse ligikaudu 8 ravipäevaga. Lõpliku poolväärtusaja ning annustamisintervalli vahelisest suhtarvust tingituna tõuseb drospirenooni seerumitase ligikaudu kolmekordseks.

Patsientide erirühmad

Neerukahjustuse mõju

Kerge neerukahjustusega naistel [kreatiniini kliirens (CL_{cr}), 50...80 ml/min] oli drospireooni püsikontsentratsioon seerumis võrreldav normaalse neerufunktsiooniga patsientide omaga. Normaalse neerufunktsiooniga naistega võrreldes oli mõõduka neerukahjustusega naistel (CL_{cr} 30...50 ml/min) drospireooni kontsentratsioon seerumis keskmiselt 37% suurem. Ravi drospireooniga oli kerge ja mõõduka neerukahjustusega patsientidele ka hästi talutav. Ravi drospireooniga ei avaldanud seerumi kaaliumi kontsentratsioonile kliiniliselt olulist mõju.

Maksakahjustuse mõju

Võrreldes normaalse maksafunktsiooniga patsientidega vähenes üksikannusega uuringus mõõduka maksafunktsiooni kahjustusega vabatahtlikel kliirens suukaudsel manustamisel (CL/F) ligikaudu 50%. Mõõduka maksafunktsiooni häirega patsientidel täheldatud drospireooni kliirensi vähenemine ei põhjutanud vabatahtlikel nähtavaid erinevusi seerumi kaaliumikontsentratsioonides. Isegi diabeedi ja samaaegse spironolaktoonravi puhul (kaks tegurit, mis võivad soodustada hüperkaleemia teket) ei täheldatud seerumi kaaliumikontsentratsiooni tõusu üle normaalse vahemiku ülemise piiri. Sellest võib järeldada, et kerge või mõõduka maksakahjustusega (Child-Pugh B) patsiendid taluvad drospireooni hästi.

Etnilised rühmad

Kliiniliselt olulisi erinevusi drospireooni või etüüülöstradiooli farmakokineetikas jaapanlaste ja heledanahaliste vahel ei ole täheldatud.

- Etüüülöstradiool

Imendumine

Suukaudsel manustamisel imendub etüüülöstradiool kiiresti ja täielikult. Pärast 30 mikrogrammi manustamist saavutatakse maksimaalne kontsentratsioon seerumis (100 pikogrammi/ml) 1...2 tunniga. Etüüülöstradiool läbib ulatusliku esmase passaaži, mis on indiviiditi väga erinev. Absoluutne biosaadavus on ligikaudu 45%.

Jaotumine

Etüüülöstradiooli näiline jaotusruumala on 5 l/kg ja ta seondub plasmavalkudega ligikaudu 98% ulatuses. Etüüülöstradiool indutseerib maksas SHBG ja CBG sünteesi. Ravi ajal 30 mikrogrammi etüüülöstradiooliga suureneb SHBG plasmakontsentratsioon 70 nmol/l-lt kuni ligikaudu 350 nmol/l-le.

Etüüülöstradiool eritub väikeses koguses ka rinnapiimaga (0,02% annusest).

Biotransformatsioon

Etüüülöstradiooli metabolism toimub olulisel määral esmase mao- ja maksapassaaži käigus. Etüüülöstradiool metaboliseeritakse peamiselt aromaatses hüdrosüülimise teel, mille käigus tekib ulatuslikul määral hüdrosüülitud ja metüleeritud metaboliite, mis esinevad vabade metaboliitidena ja glükuroniidide- ja sulfaatide konjugaatidena. Etüüülöstradiooli metaboolse kliirensi on umbkaudu 5 ml/min/kg kohta.

In vitro on etüüülöstradiool CYP2C19, CYP1A1 ja CYP1A2 pöörduv inhibiitor, samuti mehhanismipõhine CYP3A4/5, CYP2C8 ja CYP2J2 inhibiitor.

Eritumine

Etüüülöstradiool ei eritu muutumatul kujul olulisel määral. Etüüülöstradiooli metaboliidid erituvad uriini ja sapiga vahekorras 4 : 6. Metaboliitide eliminatsiooni poolväärtusaeg on ligikaudu 1 päev. Eliminatsiooni poolväärtusaeg on 20 tundi.

Tasakaalukontsentratsioonid

Tasakaalukontsentratsioon saavutatakse ravitsükli teises pooles ning etüüülöstradiooli seerumitase tõuseb ligikaudu 1,4...2,1 korda.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Loomkatsetes piirdusid drospirenooni ja etüüülöstradiooli toimed tuntud farmakoloogiliste toimetega. Reproduktiivtoksilisuse uuringud loomadel näitasid eelkõige embrüotoksilist ja fetotoksilist toimet, mida loomadel peetakse liigispetsiifiliseks. Drospirenooni ja etüüülöstradiooli kliinilistest annustest suuremate annuste manustamisel täheldati toimet sugulisele diferentseerumisele roti lootel, kuid ahvi lootel sellist toimet ei täheldatud.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Tableti sisu:

Laktoosmonohüdraat
Eelželatiniseeritud maisitärklis
Maisitärklis
Povidoon K-25
Magneesiumstearaat

Tableti kate:

Polüvinüülalkohol
Titaandioksiid (E171)
Talk (E553b)
Makrogool 3350
Letsitiin (soja)

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

2 aastat.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida temperatuuril kuni 30 °C. Hoida originaalpakendis, valguse eest kaitstult.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

MIDIANA 3 mg/0,03 mg õhukese polümeerikattega tabletid on pakendatud PVC/PVDC/alumiinium blisterpakendisse.

Blistrid on pakendatud pappkarpi ja igasse karpi on lisatud „etüi“ hoiukott.

Pakendi suurused:

21 õhukese polümeerikattega tabletti
3 × 21 õhukese polümeerikattega tabletti
6 × 21 õhukese polümeerikattega tabletti

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Erinõuded puuduvad.

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Gedeon Richter Plc.
1103 Budapest,
Gyömrői út 19-21
Ungari

8. MÜÜGILOA NUMBER

675210

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 03.03.2010
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 28.04.2015

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

oktoober 2017