

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

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

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

24 valget või peaaegu valget (toimeainega) õhukese polümeerikattega tabletti:
Iga õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 3 mg drospirenooni ja 0,02 mg etüüülöstradioli.

INN. *Drospirenonum, ethinylestradiolum.*

Teadaolevat toimet omavad abiained

Iga õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 48,53 mg laktoosmonohüdraati ja 0,070 mg sojaletsitiini.

4 rohelist õhukese polümeerikattega platseebotabletti (toimeaineta):
Tablett ei sisalda toimeaineid.

Teadaolevat toimet omavad abiained: 37,26 mg veevaba laktoosi, 0,003 mg päikeseloojangukollast (E110).

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Õhukese polümeerikattega tablett.

Toimeainega tablett on valge või peaaegu valge, ümmargune, kaksikkumer, mille diameeter on ligikaudu 6 mm. Ühele küljele on pressitud "G73", teine külg on ilma märgistuseta.

Platseebotablett on roheline, ümmargune, kaksikkumer, mille diameeter on ligikaudu 6 mm, ilma märgistuseta.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Raseduse vältimine.

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

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Manustamisviis
Suukaudne

Annustamine

Kuidas DAYLETTE't võtta

Tablette tuleb võtta blisterpakendil näidatud järjekorras iga päev enam-vähem samal ajal, vajadusel koos vähese vedelikuga. Tablette tuleb võtta pidevalt. Võtta tuleb üks tablett ööpäevas 28. järjestikusel päeval. Iga järgmist pakendit alustatakse päeval, mis järgneb eelmise pakendi viimase tableti võtmise päevale. Menstruatsioonitaoline veritsus algab tavaliselt 2...3 päeva pärast roheliste platseebotablettide (viimases reas) võtmise alustamist ja ei pruugi olla lõppenud enne uue pakendi alustamist.

Kuidas alustada DAYLETTE 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 kombineeritud rasestumisvastaselt meetodilt (kombineeritud suukaudne kontratseptiiv (KSK), tuperõngas või transdermaalne plaaster)*

Eelistatult peaks naine DAYLETTE'ga alustama varem kasutatud KSK viimase aktiivse tableti (viimase toimeainet sisaldava tableti) võtmisele järgneval päeval, kuid hiljemalt eelneva KSK tavapärasele tabletivaba perioodile või platseebotablettide perioodile järgneval päeval. Juhul, kui on kasutatud tuperõngast või transdermaalset plaastrit, peab naine DAYLETTE 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 tabletilt 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 tuleb naist nõustada kasutama esimesel 7-l tabletivõtmise 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 tabletivõtmise 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

Viimases (4-ndas) reas asuvad platseebotabletid (rohelised tabletid) võib jätta tähelepanuta. Võtmatajäänud tabletid tuleb siiski ära visata, et mitte tahtmatult pikendada platseebotablettide faasi. Järgnevad nõuanded kehtivad ainult **võtmatajäänud toimeainega tablettide** kohta:

Kui kasutaja on tableti võtmisega hilinenud **vähem kui 24 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 24 tundi**, võib rasestumisvastane toime olla nõrgenenud. Unustatud tablettide korral on vaja järgida kahte põhireeglit:

1. soovituslik hormoonivaba tableti intervall on 4 päeva, tablettide võtmist ei tohi kunagi katkestada kauemaks kui 7 päevaks
2. 7 päevane katkestamata tabletivõtmine on vajalik selleks, et saavutada hüpotaalamuse-hüpofüüsi-ovaariumide hormoonide piisav supressioon.

Selle järgi võib igapäevases praktikas anda järgnevat nõu:

- 1. - 7. päev
Kasutaja peab võtma viimase võtmatajäänud 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 platseebotablettide faasile, seda suurem on rasestumise risk.
- 8. - 14. päev
Kasutaja peab võtma viimase võtmatajäänud 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.
- 15. - 24. päev
Läheneva platseebotableti faasi 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. Kasutaja peab võtma viimase vahelejäänud tableti niipea, kui see talle meenub, isegi kui see tähendab kahe tableti võtmist samal ajal. Seejärel tuleb tablettide võtmist jätkata tavapärasel ajal, kuni kõik toimeainega tabletid on ära kasutatud. Viimase rea 4 rohelist platseebotabletti tuleb minema visata. Kohe tuleb alustada järgmise blisterpakendiga. Tõenäoliselt ei esine kasutajal menstruatsioonitaolist vereeritust enne, kui teise pakendi toimeainega tabletid on lõpuni kasutatud, kuid tal võib tablettide võtmise ajal esineda määrimist või läbimurdeverejooksu.

2. Naisele võib ka soovitada lõpetada käesolevast blisterpakendist toimeainega tablettide võtmine. Seejärel peab ta võtma kuni 4 päeva jooksul rohelisi platseebotablette viimasest reast, arvestades sisse ka päevad, mil tabletid jäid võtmata ning seejärel jätkama järgmise blisterpakendiga.

Kui naisel jäi tablett võtmata ja pärast seda ei esinenud platseebotablettide faasis 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 toimeainega tableti võtmist, tuleb niipea kui võimalik võtta uus (asendus-) tablett. Uus tablett tuleb võimaluse korral sisse võtta 24 tunni jooksul pärast tavapärasest tabletivõtmise aega. Kui möödunud on rohkem kui 24 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 DAYLETTE uue blisterpakendiga ilma käesolevast pakendist platseebotablette võtmata. Tsükli võib pikendada vastavalt soovile, kuni teise pakendi toimeainega tabletid saavad otsa. Tsükli pikendamise ajal võib naisel esineda läbimurde veritsust või määrivat veritsust. DAYLETTE regulaarset võtmist jätkatakse seejärel pärast platseebotablettide faasi.

Menstruatsiooni alguse nihutamiseks mõnele teisele nädalapäevale kui naine on harjunud oma senise skeemi puhul, võib naisele soovitada eelseisva platseebotablettide faasi 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 läbimurde veritsust ning määrivat veritsust teise pakendi kasutamise ajal (täpselt nagu menstruatsiooni edasilükkamise puhul).

4.3 Vastunäidustused

Allpool loetletud seisundite esinemise korral ei tohi kombineeritud hormonaalseid kontratseptiive (KHK) kasutada. Kui mõni neist seisunditest ilmneb esimest korda KHK-de kasutamise ajal, tuleb ravimi kasutamine otsekohe lõpetada.

- Ülitundlikkus toimeainete või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainetes suhtes.
- Ülitundlikkus pähkli või soja suhtes.
- Venoosne trombemboolia (VTE) või selle tekkerisk.
 - Venoosne 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 möödunud 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 neerufunktsiooni kahjustus.
- Maksakasvaja(d) (hea- või pahaloomuline) käesolevalt või anamneesis.
- Teadaolevad või kahtlustatavad suguhormoonsõltuvad (nt suguelundite või rinnanäärmete) pahaloomulised protsessid.
- Diagnoosimata vaginaalne verejooks.

DAYLETTE on vastunäidustatud samaaegsel kasutamisel koos ombitasviiri/paritapreviiri/ritonaviiri ja dasabuviiri sisaldavate ravimitega (vt lõigud 4.4 ja 4.5).

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Hoiatused

Mis tahes allpool nimetatud seisundi või riskifaktori esinemisel tuleb DAYLETTE sobivust arutada koos naiselega.

Naisele tuleb öelda, et nimetatud seisundite või riskifaktorite ägenemisel või esmakordsel ilmnemisel tuleb pöörduda oma arsti poole, et teha kindlaks, kas DAYLETTE kasutamine tuleb katkestada.

Venoosse trombemboolia või arteriaalse trombemboolia kahtluse või kinnituse korral tuleb KHK-de kasutamine lõpetada. Antikoagulant-ravi alustamisel tuleb hakata kasutama sobilikku alternatiivset rasestumisvastast meetodit antikoagulant-ravi teratogeensuse tõttu (kumariinid).

- 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 DAYLETTE, võib VTE risk olla kuni kaks korda suurem. Otsus mis tahes ravimi kasutamise kohta, mis ei ole madalaima VTE tekkeriskiga, tuleb teha alles pärast naise nõu pidamist, veendumaks, et ta mõistab DAYLETTE kasutamisega seotud VTE tekkeriski; seda, kuidas tema olemasolevad riskifaktorid seda riski mõjutavad ja et tema VTE tekkerisk on kõige kõrgem esimesel kasutamisaastal. On olemas ka mõned tõendid selle kohta, et VTE risk suureneb ka KHK-de uuesti võtma hakkamisel pärast 4-nädalast või pikemat pausi.**

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

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

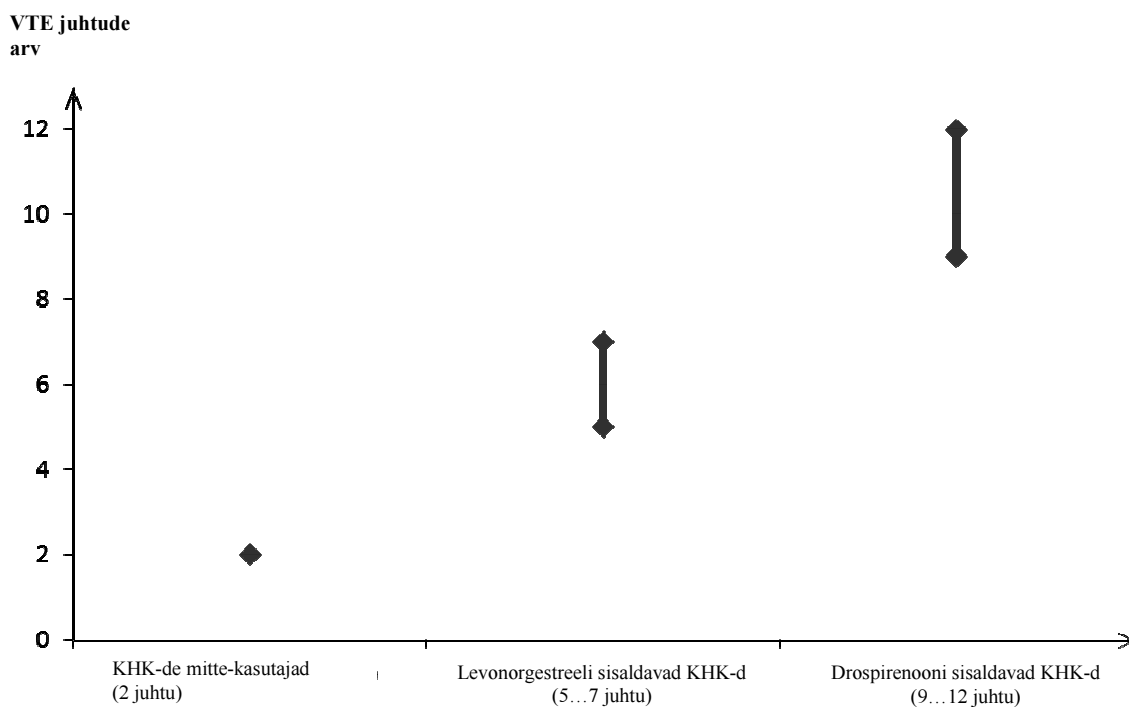
VTE juhtude arv aastas on mõlemal juhul väiksem, kui VTE eeldatav esinemissagedus raseduse ajal või sünnitusjärgsel perioodil.

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

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

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

VTE juhtude arv 10 000 naise kohta ühes aastas



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

VTE riskifaktorid

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

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

Tabel. VTE riskifaktorid

Riskifaktor	Märkus
Rasvumine (kehamassiindeks üle 30 kg/m ²)	KMI tõusuga suureneb risk märkimisväärselt. Eriti oluline on seda arvestada juhul, kui esineb ka teisi riskifaktoreid.
Pikaajaline liikumatus, suurem kirurgiline protseduur, mis tahes jalgade või vaagnapiirkonna operatsioon, neurokirurgia või ulatuslik trauma	Nendel juhtudel on soovitatav plaastri/pilli/rõnga kasutamine katkestada (plaanilise kirurgilise protseduuri korral vähemalt neli nädalat varem) ja mitte taasalustada enne, kui täielikust liikumisvõime taastumisest on möödunud kaks nädalat. Soovimatu raseduse vältimiseks tuleb kasutada muud rasestumisvastast vahendit. Kui DAYLETTE kasutamist ei ole eelnevalt katkestatud, tuleb kaaluda tromboosivastast ravi.
Märkus: ajutine liikumatus, sh lennureis kestusega üle 4 tunni, võib samuti olla VTE riskifaktoriks, eriti naistel, kellel esineb ka teisi riskifaktoreid	

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

Puudub üksmeel varikoossete veenide ja pindmise tromboflebiidi võimaliku rolli kohta venoosse tromboosi tekkimisel või progresseerumisel.

Arvestada tuleb trombemboolia tekkeriski suurenemist raseduse ajal ja eriti 6 nädala vältel pärast sünnitust (lisateavet vt lõigust 4.6 „Fertiilsus, rasedus ja imetamine“).

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 jalas, mis võib tunda anda ainult seistes või kõndides;
- haige jala kõrgem temperatuur, jalanaha punetus või värvimuutus.

Kopsuemboolia sümptomid võivad olla:

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

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

Veresoone sulgusele viitavad teised nähud võivad olla jäseme äkiline valu, paistetus 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). DAYLETTE 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 koordineerimishäired;
- äkki tekkinud segasusseisund, rääkimis- või mõistmiseraskus;
- 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, sedehyäired 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 emakakaelavähi tekkerisk, kuid siiani säilivad lahkavamused 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, preparaatide 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 pahaloolumuliste kasvajate tekkest. Üksikjuhtudel on need kasvajakasvaja põhjustanud eluohtlikke intraabdominaalseid verejookse. Kui KSK-sid kasutaval naisel tekib ülakõhu valu, maksa suurenemine või intraabdominaalse verejooksu sümptomid, tuleb diferentsiaaldiagnostiliselt arvestada ka maksakasvajaga.

Suurte annustega KSK-de (50 mikrogrammi etüüülöstradioli) kasutamisel väheneb endomeetriumi ja munasarjavähi risk. Kas sama kehtib ka väikeste annustega KSK-de kohta, vajab veel tõendamist.

- Muud haigusseisundid

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.

Progestiinkomponent selles preparaadis on kaaliumi säästvate omadustega aldosterooni antagonist. Enamikel juhtudel ei ole kaaliumitaseme tõusu oodata. Siiski esines ühes kliinilises uuringus drospirenooni manustamisel mõnedel kerge või mõõduka neerukahjustusega patsientidel, kes samal ajal kasutasid kaaliumi säästvaid 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 kaaliumitasemeid, eriti kui samal ajal kasutatakse kaaliumi säästvaid ravimeid. Vt ka lõik 4.5.

Naistel, kellel on hüpertriglytserideemia või kellel on see haigus olnud perekonnaanamneesis, 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 kasutamisel 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 halvendada angioödeemi sümptomeid.

Ägedate või krooniliste maksafunktsiooni häirete puhul võib ilmneda 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 insuliiniresistentsust ja glükoositaluvust, ei ole KSK-de väikseid annuseid (< 0,05 mg etüüülöstradioli) kasutavatel 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 või ultraviolettkiirguse eest.

Meditsiiniline läbivaatus/konsultatsioon

Enne DAYLETTE 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 DAYLETTE riskile võrreldes teiste KHK-dega, VTE ja ATE sümptomitele, 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 kehtival ravijuhisel ja neid 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 seoses nt võtmata jäänud toimeainega tablettide (vt lõik 4.2), seedetrakti häiretega toimeainega tablettide võtmise ajal (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 (määrimine 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 näidustatud on asjakohased diagnostilised meetmed pahaloomulise kasvaja või raseduse välistamiseks. Nende hulka võib kuuluda ka emakaõõne puhastus.

Mõnel naisel ei pruugi platseebotablettide faasis menstruatsioonilaadset 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 viirusinfektsiooni vastast ravi ombitasviiri/paritapreviiri/ritonaviiri ja dasabuviiri sisaldavate ravimitega koos ribaviriiniga või ilma, esines transaminaaside (ALAT) aktiivsuse tõusu rohkem kui 5 korda normivahemiku ülemisest piirist (*upper limit of normal*, ULN) oluliselt sagedamini naistel, kes kasutasid etüüülöstradiooli sisaldavaid ravimeid, nagu kombineeritud hormonaalsed kontratseptiivid (KHK-d) (vt lõigud 4.3 ja 4.5).

Abiaine

Toimeainega õhukese polümeerikattega tabletid sisaldavad 48,53 mg laktoosmonohüdraati ja ilma toimeaineta tabletid sisaldavad 37,26 mg veevaba laktoosi ühes õhukeses polümeerikattega tabletis. Harvaesineva päriliku galaktoositalumatuses, täieliku laktaasipuudulikkusega või glükoos-galaktoosi malabsorptsiooniga patsiendid ei tohi seda ravimit kasutada.

Toimeainega õhukese polümeerikattega tabletid sisaldavad 0,07 mg sojaletsitiini ühe tableti kohta. Kui te olete maapähklitele või sojale allergiline, ei tohi te seda ravimit kasutada.

Õhukese polümeerikattega platseebotabletid sisaldavad värvainet „päikeseloojangukollane” (E110), mis võib põhjustada allergilisi reaktsioone.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Märkus: Võimalike koostoimete kindlakstegemisel 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).

Enne ravi alustamist nimetatud ravimite kombinatsiooniga, peab DAYLETTE'i kasutavad naised üle viima alternatiivsele rasestumisvastasele meetodile (nt ainult progestageeni sisaldavad kontratseptiivid või mittehormonaalsed vahendid). DAYLETTE'i kasutamist võib uuesti alustada 2 nädalat pärast ravi lõpetamist nimetatud ravimite kombinatsiooniga.

Farmakokineetilised koostoimed

- Teiste ravimite toime DAYLETTE'le

Koostoimed võivad ilmneda ravimitega, mis indutseerivad mikrosomaalseid ensüüme, mille tulemusel võib suurened a suguhormoonide kliirens ja seetõttu tekkida läbimurdeveritsus ja/või kontratseptiooni ebaõnnestumine.

Kuidas toimida

Ensüümi induktsiooni võib täheldada juba pärast mõnepäevast ravi. Maksimaalne ensüümi induktsioon on üldjuhul näha mõne nädala järgselt. Pärast vastava ravimiga ravi lõpetamist, võib ensüümi induktsioon püsida kuni 4 nädala jooksul.

Lühiajaline ravi

Naine, kes saab ravi ensüüme indutseerivate ravimitega, peab lisaks KSK-le ajutiselt kasutama barjäärimeetodit või muud kontratseptioonimeetodit. Barjäärimeetodit tuleb kasutada kogu ravi ajal kaasuva ravimiga ning lisaks 28 päeva jooksul pärast ravi lõppu. Juhul kui ravimi võtmise aeg kestab ka pärast toimeainet sisaldavate tablettide lõppemist KSK pakendist, tuleb platseebotabletid ära visata ning alustada kohe KSK uue pakendiga.

Pikaajaline ravi

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

Kirjanduses on teatatud järgmistest koostoimetest.

Ained, mis suurendavad KSK-de kliirensit (vähenenud KSK-de efektiivsus ensüümiinduktsiooni tõttu), nt:

Barbituraadid, bosentaan, karbamasepiin, fenütoin, primidoon, rifampitsiin ja HIV ravimid, nagu ritonaviir, nevirapiin ja efavirens, samuti tõenäoliselt felbamaat, griseofulviin, okskarbasepiin, topiramaat ja naistepuna (*Hypericum perforatum*) sisaldavad taimsed preparaadid].

Ained, mis mõjutavad KSK-de kliirensit erineval määral:

KSK-de manustamisel koos mitmete HIV-proteaasi inhibiitorite ja mittenukleosiidsete pöördtranskriptaasi inhibiitorite kombinatsioonidega, sealhulgas HCV inhibiitorite kombinatsioonidega, võivad östrogeneeni või progestiini plasmakontsentratsioonid suurened või väheneda. Mõnedel juhtudel võivad nendest muutustest tulenevad toimed olla kliiniliselt olulise tähtsusega.

Seetõttu tuleb lugeda vastavate samaaegselt kasutatavate HIV/HCV ravimite ravimi omaduste kokkuvõtet, et saada infot võimalike koostoimete kohta ja nendega seonduvatest soovitustest. Kahtluse korral peavad proteaasi inhibiitoritega või mittenukleosiidsete pöördtranskriptaasi inhibiitoritega ravi saavad naised kasutama lisaks muud kontratseptioonimeetodit.

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

Võimalike koostoimete kliiniline tähtsus ensüümi inhibiitoritega ei ole teada.

Tugevatoimeliste CYP3A4 inhibiitorite koosmanustamine võib suurendada östrogeeni või progestiini või mõlema plasmakontsentratsioone.

Tugevatoimelise CYP3A4 inhibiitori ketokonasooli manustamine drospirenooni (3 mg ööpäevas) ja etüüülöstradioli (0,02 mg ööpäevas) kombinatsiooni korduvannusega 10 päevases kliinilises uuringus suurendas drospirenooni ja etüüülöstradioli AUC_(0-24h) vastavalt 2,7 ja 1,4 korda.

On näidatud, et etorikoksiibi manustamine annuses 60...120 mg ööpäevas suurendab etüüülöstradioli plasmakontsentratsiooni vastavalt 1,4...1,6 korda, kui seda võeti koos kombineeritud hormonaalse kontratseptiiviga, mis sisaldas 0,035 mg etüüülöstradioli.

- DAYLETTE'i mõju teistele ravimitele
Kombineeritud suukaudsed kontratseptiivid võivad mõjutada teatud teiste toimeainete metabolismi. Kontsentratsioonid vereplasmas ja kudedes võivad vastavalt suurened (nt tsüklosporiin) või väheneda (nt lamotrigiin).

In vivo koostoime uuringute põhjal vabatahtlike naispatsientidega, kes kasutasid markerainena omeprasooli, simvastatiini või midasolaami, on ebatõenäoline drospirenooni kliiniliselt oluline koostoime 3 mg annuste juures teiste tsütokroom P450 vahendatud toimeainete metabolismiga.

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

- Teised koostoimed
Neerupuudulikkuseta patsientidel ei ilmnenud drospirenooni ja AKE inhibiitorite või MSPVA-de samaaegsel kasutamisel märkimisväärset toimet seerumi kaaliumitasemele. Siiski ei ole DAYLETTE'i kasutamise kohta koos aldosterooniga 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 normi piiridesse. Kergest antimineralokortikoididest toimest tingituna suurendab drospirenoon plasma reniini aktiivsust ja plasma aldosteroonitaset.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

DAYLETTE ei ole näidustatud raseduse ajal kasutamiseks.

Kui naine rasestub DAYLETTE 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.

Loomkatsetes on 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 kõrvaltoimetest inimesele.

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

Sünnitusjärgsel perioodil tuleb arvesse võtta suurenenud VTE riski, kui taas alustatakse DAYLETTE 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.

Fertiilsus

DAYLETTE on mõeldud raseduse vältimiseks. Teavet, kuidas viljakust taastada, vt lõik 5.1.

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/etünnüülöstradioli kasutamise ajal on täheldatud järgmiste kõrvaltoimete esinemist:

Allolevas tabelis on kõrvaltoimed loetletud MedDRA organsüsteemide klassi alusel. Esinemissagedused põhinevad kliiniliste uuringute andmetel. Teatud reaktsiooni, selle sünonüüme ning sellega seotud seisundeid on kirjeldatud kõige sobilikuma MedDRA terminiga.

Organsüsteemi klass (MedDRA versioon 18.0)	Kõrvaltoimete esinemissagedus			
	Sage (≥1/100 kuni <1/10)	Aeg-ajalt (≥1/1000 kuni < 1/100)	Harv (≥1/10 000 kuni <1/1000)	Teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel)
Infektsioonid ja infestatsioonid			Kandidiaas	
Vere ja lümfisüsteemi häired			Aneemia, Trombotsüteemia	
Immuunsüsteemi häired			Allergiline reaktsioon	Ülitundlikkus
Endokriinsüsteemi häired			Endokriinne häire	
Ainevahetus- ja toitumishäired			Söögiisu tõus, Anoreksia, Hüperkaleemia, Hüponatreemia	
Psühhiaatrilised häired	Emotsionaalne labiilsus	Depressioon, Närvilisus, Unisus	Anorgasmia, Unetus	
Närvisüsteemi häired	Peavalu	Pearinglus, Paresteesia,	Vertiigo, Treemor	
Silma kahjustused			Konjunktiviit, Silmade kuivus, Silma kahjustus	

Südame häired			Tahhükardia	
Vaskulaarsed häired		Migreen, Veenilaiendid, Hüpertensioon	Venoosne trombemboolia (VTE), Arteriaalne trombemboolia (ATE) Flebiit, Vaskulaarne häire, Ninaverejooks Sünkoop	
Seedetrakti häired	Iiveldus	Kõhuvalu, Oksendamine, Düspepsia, Kõhupuhitus, Gastriit, Kõhulahtisus	Kõhu suurenemine, Seedetrakti häire, Täistunne seedetraktis, Hiaatusesong, Suuõõne kandidiaas, Kõhukinnisus, Suukuivus	
Maksa ja sapiteede häired			Biliaarne valu, Koletsüstiit	
Naha ja nahaaluskoe kahjustused		Akne, Stiigelus, Lööve	Kloasm, Ekseem, Alopeetsia, <i>Dermatitis acneiformis</i> , Naha kuivus, <i>Erythema nodosum</i> , Hüpertrihhoos, Naha kahjustus, Nahastriiad, Kontaktdermatiit, Fotosensitiivne dermatiit, Nahasõlmed	Multiformne erüteem
Lihaskoe ja sidekoe kahjustused		Seljavalu, Valu jäsemetes, Lihaskrambid		
Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired	Rindade valulikkus, Metrorraagia*, Amenorröa	Vaginaalne kandidiaas, Vaagna valu, Rindade suurenemine, Fibrotsüstiline rinnanäärme, Emaka-/tupeverejooks*, Voolus suguteedest, Kuumahood, Vaginiit, Menstruatsioonihäire, Düsmenorröa, Hüpomenorröa, Menorraagia, Tupekuivus, Kahtlustäratav Papanicolaou äigepreparaat, Libiido langus	Düspareuunia, Vulvovaginiit, Seksuaalvahekorrajärgne verejooks, Menstruatsioonide vaheline verejooks, Tsüst rinnanäärmes, Rinnanäärme hüperplaasia, Rinnanäärme neoplasma, Emakakaela polüüp, Endomeetriumi atrofia, Munasarjatsüst, Emaka suurenemine	
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid		Asteenia, Suurenenud higistamine, Tursed (generaliseerunud turse, perifeerne turse, näo turse)	Haiglane olek	
Uuringud		Kehakaalu tõus	Kehakaalu langus	

* ebaregulaarsed veritsused taanduvad tavaliselt ravi käigus

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

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

KSK-sid kasutataval 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 harv, on diagnoositud rinnanäärmevähi juhtumite arv väike võrreldes rinnanäärmevähi üldise esinemissagedusega. KSK-de kasutamise põhjuslik roll ei ole teada. Lisateabe saamiseks vt lõigud 4.3 ja 4.4.

Koostoimed

Suukaudsete kontratseptiivide koostoimete tulemusel muude ravimitega (ensüüme indutseerivad ravimid) võib tekkida läbimurdeveritsus ja/või kontratseptiivi ebaõnnestumine (vt lõik 4.5).

Võimalikest kõrvaltoimetest teavitamine

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

4.9 Üleannustamine

Siiani puudub kogemus DAYLETTE'i üleannustamise kohta. Kombineeritud suukaudsete kontratseptiivide kasutamisega saadud üldise kogemuse põhjal võivad aktiivsete tablettide üleannustamisel ilmneda järgnevad sümptomid: iiveldus, oksendamine ning menstruatsioonilaadne verejooks. Menstruatsioonilaadne verejooks võib isegi esineda tüdrukutel, kellel menstruatsioon ei ole veel alanud, kuid kes on seda ravimit ekslikult võtnud. Antidoodid puuduvad ja edasine ravi peaks olema sümptomaatiline.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: Sughormoonid ja genitaalsüsteemi modulaatorid. Gestageenide ja östrogeenide fikseeritud kombinatsioonid.

ATC-kood: G03AA12

Meetodi ebaõnnestumise Pearl'i indeks: 0,41 (ülemine kahepoolne 95% usalduspiir: 0,85)

Üldine Pearl'i indeks (meetodipoolne ebaõnnestumine + patsiendipoolne ebaõnnestumine): 0,80 (ülemine kahepoolne 95% usalduspiir: 1,30)

Toimemehhanism

DAYLETTE kontratseptiivne toime põhineb erinevate tegurite koostoimel, milledest olulisimad on ovulatsiooni pärssimine ja endomeetriumi muutused.

Kolmetsüklilises ovulatsiooni inhibeerimise uuringus, milles võrreldi 3 mg drospirenooni/0,02 mg etüüülöstradioli 24- päevast ja 21- päevast skeemi, leiti, et 24-päevase skeemi korral oli folliikuli arengu pärssimine tugevam. Pärast tahtlikku valesti annustamist kolmanda ravitsükli ajal leiti, et naistel, kes järgisid 21-päevast skeemi oli munasarjade aktiivsus, sh ovulatsiooni teke, suurem, võrreldes naistega, kes kasutasid 24-päevast skeemi. Munasarjade aktiivsus pöördus ravigeelsele tasemele ravijärgses tsüklis 91,8%-l naistest, kes kasutasid 24- päevast skeemi.

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

Kliinilised uuringud viitavad drospirenooni/etüüülöstradioli kergetest antimineralokortikoidsetest omadustest tingitud kergele antimineralokortikoidsele toimele.

Kaks mitmekeskuselist, topeltpimedat, randomiseeritud, platseebokontrollitud uuringut viidi läbi drospirenooni ja etüüülöstradioli efektiivsuse ja ohutuse hindamiseks mõõduka *acne vulgaris*' ega naistel.

Pärast kuuekuulist ravi vähendas drospirenooni/etüüülöstradioli kasutamine võrreldes platseeboga statistiliselt oluliselt rohkem põletikulisi lesioone 15,6% võrra (49,3% versus 33,7%), mittepõletikulisi lesioone 18,5% võrra (40,6% versus 22,1%) ja lesioonide koguarvu 16,5% võrra (44,6% versus 28,1%). Lisaks oli 11,8% võrra (18,6% versus 6,8%) suurem ka isikute osakaal, kellel oli *Investigator's Static Global Assessment* (ISGA) skaala alusel „nahk puhas” või „nahk praktiliselt puhas“.

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. Biosaadavus on vahemikus 76...85%. Toiduga koos manustamine ei mõjuta drospirenooni biosaadavust.

Jaotumine

Suukaudse manustamise järel langeb drospirenooni seerumis lõpliku poolväärtusajaga 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 4,5-dihüdrodrospirenoon-3-sulfaat, mis tekivad redutseerimise ja järgneva sulfateerimise teel. Drospirenoon läbib ka oksüdatiivse metabolismi, mida katalüüsib CYP3A4.

In vitro on drospirenoon võimeline nõrgalt kuni mõõdukalt inhibeerima 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 vahekorras ligikaudu 1,2...1,4. Metaboliitide eritumise poolväärtusaeg uriini ja roojaga on ligikaudu 40 tundi.

Tasakaalukontsentratsioonid

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 drospirenooni kontsentratsioon seerumis võrreldav normaalse neerufunktsiooniga patsientide omaga. Normaalse neerufunktsiooniga naistega võrreldes oli mõõduka neerukahjustusega naistel (CL_{cr} , 30...50 ml/min) drospirenooni kontsentratsioon seerumis keskmiselt 37% suurem. Ravi drospirenooniga oli kerge ja mõõduka neerukahjustusega patsientidele ka hästi talutav. Ravi drospirenooniga 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 drospirenooni kliirensi vähenemine ei põhjutanud vabatahtlikel nähtavaid erinevusi seerumi kaaliumi kontsentratsioonides. Isegi diabeedi ja samaaegse spironolaktoonoravi puhul (kaks tegurit, mis võivad soodustada hüperkaleemia teket) ei täheldatud seerumi kaaliumi kontsentratsiooni tõusu üle normaalse vahemiku ülemise piiri. Sellest võib järeldada, et kerge või mõõduka maksakahjustusega (Child-Pugh B) patsiendid taluvad drospirenooni hästi.

Etnilised rühmad

Kliiniliselt olulisi erinevusi drospirenooni või etinüülöstradiooli farmakokineetikas jaapanlannade ja kaukaaslannade vahel ei ole täheldatud.

Etinüülöstradiool

Imendumine

Suukaudsel manustamisel imendub etinüülöstradiool kiirelt ja täielikult. Pärast ühekordset suukaudset manustamist saavutatakse maksimaalne kontsentratsioon seerumis (ligikaudu 33 pg/ml) 1...2 tunniga. Presüsteemse konjugatsiooni ja esmase maksapassaaži tulemusena on absoluutne biosaadavus ligikaudu 60%. Koos toiduga manustamisel vähenes etinüülöstradiooli biosaadavus ligikaudu 25%-l uuritavatest patsientidest, samas kui ülejäänud patsientidel selliseid muutusi ei täheldatud.

Jaotumine

Etinüülöstradiooli tase seerumis alaneb kahefaasiliselt, lõplikku dispositsioonifaasi iseloomustav poolväärtusaeg on ligikaudu 24 tundi. Etinüülöstradiool on suures ulatuses, kuid mittespetsiifiliselt seotud seerumi albumiiniga (ligikaudu 98,5 %) ning ta indutseerib SHBG ja kortikoidi siduva globuliini (CBG) kontsentratsiooni tõusu seerumis. Jaotusruumala on hinnanguliselt ligikaudu 5 l/kg.

Biotransformatsioon

Etinüülöstradiool allub märkimisväärsele soolestiku ja maksa esmasele metabolismile. Etinüülöstradiool metaboliseeritakse peamiselt aromaatses hüdrosülatsiooni teel, siiski produtseeritakse suur kogus erinevaid hüdrosüleeritud ja metüleeritud metaboliite. Need metaboliidid

esinevad kas vabade metaboliitidena või konjugeerituna glükuroniidide ja sulfaatidena. Etinüülöstradiooli metaboolne kliirens on ligikaudu 5 ml/min/kg. Etinüülöstradiool on *in vitro* CYP2C19, CYP1A1 ja CYP1A2 pöörduv inhibiitor, aga ka mehhanismipõhine CYP3A4/5, CYP2C8 ja CYP2J2 inhibiitor.

Eritumine

Etinüülöstradiool ei eritu muutumatul kujul olulisel määral. Etinüülöstradiooli metaboliidid erituvad uriini ja sapiga vahekorras 4 : 6. Metaboliitide eliminatsiooni poolväärtusaeg on ligikaudu 1 päev.

Tasakaalukontsentratsioonid

Tasakaaluseisundi plasmakontsentratsioon saavutatakse ravitsükli teises pooles ning etinüülöstradiooli seerumitase tõuseb ligikaudu 2,0...2,3 korda.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

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

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Tableti sisu (toimeainega tablett):

Laktoosmonohüdraat
Maisitärklis
Eelželatiniseeritud maisitärklis
Makrogooli ja polüvinüülalkoholi pook-kopolümeer
Magneesiumstearaat

Tableti kate (toimeainega tablett):

Polüvinüülalkohol
Titaandioksiid (E171)
Talk
Makrogool 3350
Sojaletsitiin

Tableti sisu (platseebotablett):

Mikrokristalliline tselluloos
Veevaba laktoos
Eelželatiniseeritud maisitärklis
Magneesiumstearaat
Veevaba kolloidne ränidioksiid

Tableti kate (platseebotablett):

Polüvinüülalkohol
Titaandioksiid (E171)
Makrogool 3350
Talk
Indigokarmiin (E132)
Kinoliinkollane (E104)
Must raudoksiid (E172)
Päikeseloojangukollane FCF (E110)

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikusaeg

2 aastat

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida temperatuuril kuni 25°C. Hoida originaalpakendis, valguse eest kaitstult.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

DAYLETTE 3 mg/0,02 mg õhukese polümeerikattega tabletid on pakendatud värvitutesse, läbipaistvatesse PVC/PE/PVDC-Al blisterpakenditesse. Blistrid on pakendatud pappkarpi koos patsiendi infolehega, „*etui*“ hoiukotiga ja nädalapäevade kleebisega.

Pakendi suurused:

1×(24+4) õhukese polümeerikattega tabletti

3×(24+4) õhukese polümeerikattega tabletti

6×(24+4) õhukese polümeerikattega tabletti

13×(24+4) 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

728611

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 01.02.2011

Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 15.10.2015

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Juuni 2019