

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

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

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

24 roosat õhukese polümeerikattega tabletti (toimeainet sisaldavad tabletid):

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

INN. *Ethinylestradiolum, drospirenonum.*

Teadaolevat toimet omav abiaine: 44 mg laktoosmonohüdraati.

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

Teadaolevat toimet omav abiaine: 89,5 mg veevaba laktoosi.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Õhukese polümeerikattega tablett.

Toimeainet sisaldav tablett on roosa ümmargune õhukese polümeerikattega tablett, mille läbimõõt on 5,7 mm.

Platseebotablett on valge ümmargune õhukese polümeerikattega tablett, mille läbimõõt on 5,7 mm.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Raseduse vältimine.

Velgyn'i 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

Manustamistee: suukaudne.

Kuidas Velgyn'i võtta

Tablette tuleb võtta iga päev enam-vähem samal ajal, blisterpakendil näidatud järjekorras, vajadusel vähese koguse veega. Tablette tuleb võtta pidevalt. 28 järjestikusel päeval võetakse iga päev üks tablett. Iga järgneva pakendiga alustatakse järgmisel päeval pärast viimase tableti võtmist eelmisest pakendist. Vereeritus algab tavaliselt 2...3 päeva pärast platseebotablettide võtmise alustamist (viimaselt realt) ja see ei pruugi olla lõppenud järgmise pakendiga alustamise ajaks.

Kuidas alustada Velgyn'i võtmist

- Eelnevalt (viimase kuu vältel) ei ole hormonaalseid rasestumisvastaseid vahendeid kasutatud
Tablettide võtmist tuleb alustada naise normaalse menstruaaltsükli esimesel päeval (st menstruaalverejooksu esimesel päeval).
- Üleminek kombineeritud hormonaalselt kontratseptiivilt (kombineeritud suukaudne kontratseptiiv (KSK), tuperõngas või transdermaalne plaaster)
Velgyn'i võtmist tuleb alustada eelistatult päeval, mis järgneb eelneva kombineeritud suukaudse kontratseptiivi viimase aktiivse tableti (viimane toimeainet sisaldav tablett) võtmisele, kuid hiljemalt päeval, mis järgneb eelneva KSK tavalisele tabletivabale või platseebotablettide intervallile.
Tuperõnga või transdermaalse plaastri puhul tuleb eelistatult alustada Velgyn'i võtmist vahendi eemaldamise päeval, kuid hiljemalt päeval, mil pidi toimuma järgmine vahendi paigaldamine.
- Üleminek ainult progestageeni sisaldavalt meetodilt (ainult progestageeni sisaldavad tabletid, süst, implantaat) või progestageeni vabastavalt emakasiseselt vahendilt (ESV)
Naine võib ainult progestageeni sisaldavalt tabletilt üle minna suvalisel päeval (implantaadi või ESV puhul selle eemaldamise päeval; süstitava preparaadi kasutamisel päeval, millal peaks tehtama järgmine süst), kuid kõigil neil juhtudel on soovitatav kasutada esimese 7 tableti võtmise päeval lisaks barjäärimeetodit.
- Esimese trimestri abordi järgselt
Naine võib alustada kohe. Sel juhul ei ole vaja kasutada täiendavaid rasestumisvastaseid meetmeid.
- Sünnituse või teise trimestri abordi järgselt
Soovitatav on alustada 21...28-ndal sünnituse või teise trimestri abordi järgsel päeval. Kui alustatakse hiljem, tuleb naisele soovitada esimese 7 tableti võtmise päeval kasutada lisaks barjäärimeetodit. Kui vahekord on siiski eelnevalt toimunud, tuleb enne KSK-ga alustamist välistada rasedus või oodata ära esimene menstruatsioon.

Rinnaga toitvate naiste kohta vt lõik 4.6.

Mida teha, kui tablett jäi võtmata

Blistri viimasel (4.) real olevate platseebotablettide puhul ei oma see mingit tähtsust. Siiski tuleb võtmata jäänud tabletid ära visata, et mitte tahtmatult pikendada platseebotablettide faasi. Järgnevad nõuanded kehtivad üksnes **vahelejäänud toimeainega tablettide** puhul:

Kui tableti võtmine on hilinenud **vähem kui 24 tundi**, siis on rasestumisvastane toime säilinud. Võtmata jäänud tablett tuleb võtta niipea, kui see meenub ning edasised tabletid tuleb võtta tavapärasel ajal.

Kui tableti võtmine on hilinenud **rohkem kui 24 tundi**, siis võib rasestumisvastane toime olla nõrgenenud. Unustatud tablettide korral on vaja järgida kahte põhireeglit:

1. tablettide võtmises ei tohi kunagi tekkida pikemat pausi kui 4 päeva;
2. hüpotalamus-hüpofüüs-munasari telje adekvaatseks pärssimiseks on vajalik 7 päevane katkestamata tabletivõtmine.

Sellest lähtudes võib igapäevatoos anda järgnevaid soovitusi:

- 1...7. päev
Kasutaja peab võtma viimase vahelejäänud tableti niipea, kui see talle meenub, isegi kui see tähendab kahe tableti samaaegset võtmist. Seejärel tuleb tablettide võtmist jätkata tavalisel ajal. Järgneva 7 päeva jooksul tuleb lisaks kasutada ka barjäärimeetodit, näiteks kondoomi. Kui eelnenud 7 päeva jooksul leidis aset vahekord, siis tuleb arvestada võimaliku rasedusega. Mida rohkem tablette on vahele jäänud ning mida lähemale jääb see regulaarsele platseebotablettide faasile, seda suurem on rasestumise risk.

- 8...14. päev

Kasutaja peab võtma viimase vahelejäänud tableti niipea, kui see talle meenub, isegi kui see tähendab kahe tableti samaaegset võtmist. Seejärel tuleb järgmiste tablettide võtmist jätkata tavalisel ajal. Kui naine on enne vahelejäänud tabletti 7 päeva jooksul korralikult tablette võtnud, siis puudub vajadus kasutada täiendavaid abinõusid raseduse vältimiseks. Kui aga võtmata on jäänud rohkem kui 1 tablett, siis tuleks soovitada lisavahendeid raseduse vältimiseks 7 päeva jooksul.

- 15...24. päev

Rasestumisvastase toime nõrgenemise risk on suur läheneva platseebotablettide faasi tõttu. Rasestumisvastase kaitse vähenemist saab siiski vältida, reguleerides tablettide võtmise graafikut. Kasutades ühte järgnevast võimalusest, ei teki vajadust rasestumisvastaste lisaabinõude järele. Seda tingimusel, et vahelejäänud tabletile eelnevad 7 päeva on korralikult tablette võetud. Kui see aga nii ei ole, tuleb kasutada esimest kahest järgnevast võimalusest ning 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 samaaegset võtmist. Seejärel tuleb tablettide võtmist jätkata tavalisel ajal. Seejärel jätkatakse toimeainega tablettide võtmist tavapärasel ajal, kuni need on kõik ära võetud. 4 platseebotabletti viimaselt realt tuleb ära visata ja alustada kohe järgmise blisterpakendi kasutamist. Kasutajal ei ilmne tõenäoliselt menstruatsioonilaadset vereeritust enne, kui teise pakendi toimeainet sisaldavad tabletid on lõpuni kasutatud, kuid tal võib esineda määriivat vereeritust või läbimurdeveritsust tablettide võtmise ajal.
2. Naisele võib soovitada ka lõpetada toimeainega tablettide võtmine käesolevast blisterpakendist. Seejärel peab ta kuni 4 päeva jooksul võtma platseebotablette viimaselt realt, arvestades nende 4 päeva hulka ka tableti unustamise päeva ning seejärel jätkama uue blisterpakendiga.

Kui naisel jäi tablett võtmata ning sellele järgneval platseebotablettide faasis ei tekkinud menstruatsioonilaadset vereeritust, tuleb arvestada võimaliku rasedusega.

Soovitused seedetrakti häirete puhul

Raskete seedetrakti häirete esinemise korral (näiteks oksendamine või kõhulahtisus) ei pruugi imendumine olla täielik ning tuleb kasutada täiendavat rasestumisvastast meetodit. Kui 3...4 tundi pärast tableti võtmist esineb oksendamine, tuleb võtta uus (asendus-) tablett niipea kui võimalik. Uus tablett tuleb võtta võimaluse korral hiljemalt 24 tunni jooksul pärast tavapäraselt tablettide võtmise aega. Kui möödunud on rohkem kui 24 tundi, tuleb kasutada lõigus 4.2 toodud võtmatajäänud tablettide kohta käivaid nõuandeid („Mida teha, kui tablett jäi võtmata“). Kui naine ei soovi senist tablettide võtmise graafikut muuta, peab ta võtma lisatabletti(d) teisest blisterpakendist.

Kuidas menstruatsioonilaadset vereeritust edasi lükata

Menstruatsioonilaadse vereerituse edasilükkamiseks tuleb alustada uue Velgyn'i pakendiga, jättes kasutusel olevast blistrist võtmata platseebotabletid. Tsükli võib pikendada vastavalt soovile kuni teise pakendi lõppemiseni. Tsükli pikendamise ajal võib tekkida läbimurdeveritsus või määriiv vereeritus. Regulaarset Velgyn'i võtmist jätkatakse pärast tavalist platseebotablettide faasi.

Kui soovitakse menstruatsiooni algust nihutada mõnele teisele, senikasutatavast skeemist erinevale nädalapäevale, tuleb lühendada eelseisvat platseebotablettide faasi nii mitme päeva võrra, kui soovitakse. Mida lühem on intervall, seda suurem on võimalus, et menstruatsioonilaadset vereeritust ei teki ning esineb läbimurdeveritsuse ja määriiva vereerituse võimalus teise pakendi kasutamise ajal (sarnaselt menstruatsiooni edasilükkamisele).

4.3 Vastunäidustused

Kombineeritud hormonaalseid kontratseptiive (KHK) ei tohi alltoodud seisundite esinemisel kasutada. Kui mõni neist seisunditest ilmneb esmakordselt KSK-de kasutamise ajal, tuleb preparaadi kasutamine otsekohe lõpetada.

- Venosne trombemboolia (VTE) või selle tekkerisk
 - o Venosne trombemboolia - käesolev (antikoagulant-ravil) või anamneesis (nt süvaveenitromboos või kopsuemboolia).
 - o Teadaolev pärilik või omandatud eelsoodumus venoosse trombemboolia tekkeks, nt aktiveeritud C-valgu (APC) resistentsus (sh V faktori Leideni mutatsioon), antitrombiin-III vaegus, C-valgu vaegus, S-valgu vaegus.
 - o Suurem kirurgiline protseduur koos pikaajalise liikumatusega (vt lõik 4.4).
 - o Mitme riskifaktori esinemisest tingitud venoosse trombemboolia kõrge risk (vt lõik 4.4).
- Arteriaalne trombemboolia (ATE) või selle tekkerisk
 - o Arteriaalne trombemboolia - käesolev või anamneesis (nt müokardiinfarkt) või selle eelne seisund (nt stenokardia).
 - o Tserebrovaskulaarne haigus – insult praegu või anamneesis või selle eelne seisund (nt mööduv isheemiline atakk).
 - o Teadaolev pärilik või omandatud eelsoodumus arteriaalse trombemboolia tekkeks, nt hüperhomotsüsteineemia ja fosfolipiidivastased antikehad (kardioliipiinivastased antikehad, luupusantikoagulant).
 - o Varem esinenud koldeliste neuroloogiliste sümptomitega migreen.
 - o 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 pole normaliseerunud.
- Raske neerupuudulikkus või äge neerukahjustus.
- Maksakasvaja (hea- või pahaloomuline) käesolevalt või anamneesis.
- Teadaolev või kahtlustatav suguhormoonidest sõltuv (näiteks suguelundite või rinnanäärmete) pahaloomuline kasvaja.
- Diagnoosimata vaginaalne verejooks.
- Ülitundlikkus toimeainete või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes.

Velgyn on vastunäidustatud samaaegse ravi korral 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 Velgyn'i 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 Velgyn'i kasutamine tuleb katkestada.

Venoosse trombemboolia (VTE) risk

Mis tahes kombineeritud hormonaalse kontratseptiivi (KHK) kasutamine suurendab venoosse trombemboolia (VTE) tekkeriski võrreldes mittekasutamiseiga. **Levonorgestreeli, norgestimaati või noretisterooni sisaldavad ravimid on madalaima VTE tekkeriskiga. Teistel ravimitel, nt Velgyn, 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 Velgyn'i kasutamiseiga 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.

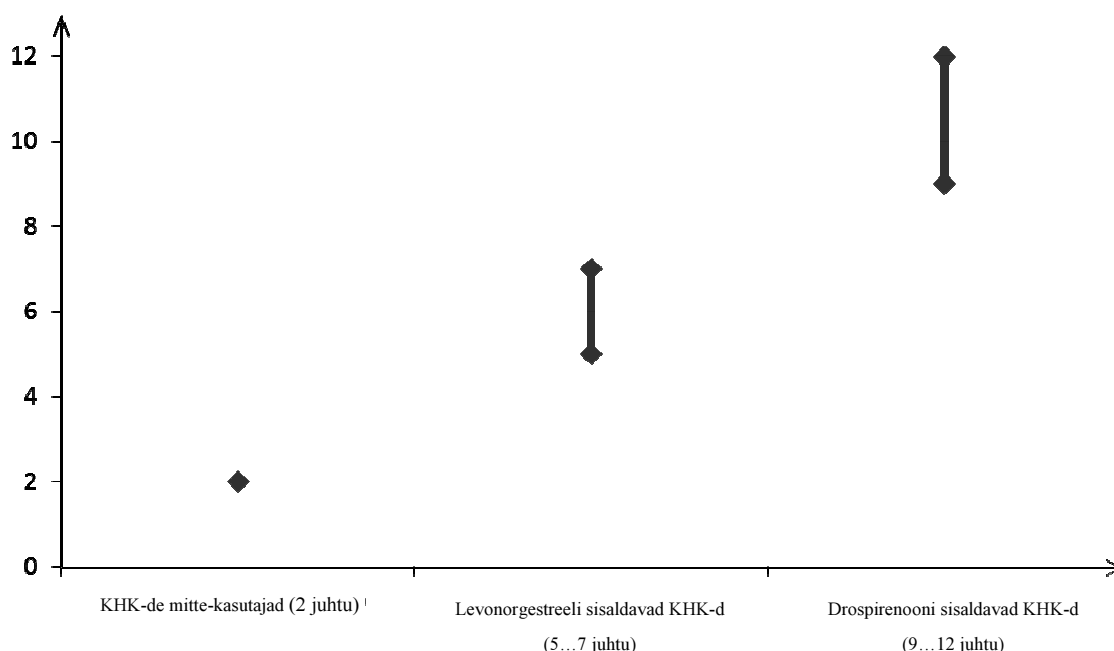
² Levonorgestreeli sisaldavate KHK-de kasutajate suhteline risk 10 000 naiseaasta kohta on vahemikus 5...7 võrrelduna näitajaga ligikaudu 2,3...3,6 mittekasutajatel.

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

VTE juhtude arv



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).

Velgyn 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 Velgyn'i kasutamist ei ole eelnevalt katkestatud, tuleb kaaluda tromboosivastast ravi.
Märkus: ajutine liikumatus, sh lennureis kestusega üle 4 tunni, võib samuti olla VTE riskifaktoriks, eriti naistel, kellel esineb ka teisi riskifaktoreid	
Esinemine perekonnas (venoosne trombemboolia õdedel/vendadel või vanematel, eriti just suhteliselt noores eas, nt enne 50. eluaastat)	Päriliku eelsoodumuse kahtlusel tuleb enne mis tahes KHK määramise otsust saata naine eriarsti konsultatsioonile.
Teised VTE-ga seotud haigusseisundid	Vähkkasvaja, süsteemne erütematoosluupus, hemolüütilis-ureemiline sündroom, krooniline põletikuline soolehaigus (Crohni tõbi või haavandiline koliit) ja sirprakuline aneemia.
Vanuse tõus	Eriti üle 35 aasta.

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

Arvestada tuleb trombemboolia tekkeriski suurenemist raseduse ajal ja eriti 6 nädala vältel pärast sünnitust (teavet raseduse ja imetamise kohta vt lõigust 4.6).

VTE sümptomid (süvaveenitromboos ja kopsuemboolia)

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

Süvaveenitromboosi sümptomid võivad olla:

- ühepoolne jala ja/või jalalaba 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 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, 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). Velgyn 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	
Rasumine (kehamassiindeks üle 30 kg/m ²)	KMI tõusuga suureneb risk märkimisväärselt. Eriti oluline naistel, kellel esineb ka teisi riskifaktoreid.
Esinemine perekonnas (arteriaalne trombemboolia õdedel/vendadel või vanematel, eriti just suhteliselt noores eas, nt enne 50. eluaastat)	Päriliku eelsoodumuse kahtluse korral tuleb enne mis tahes KHK määramise otsust saata naine eriarsti konsultatsioonile.
Migreen	Migreeni esinemissageduse või raskusastme suurenemine (mis võib olla tserebrovaskulaarse häire varajaseks sümptomiks) KHK kasutamise ajal võib olla ravimi kasutamise kohese katkestamise põhjuseks.
Teised vaskulaarsete häiretega seotud haigusseisundid	Suhkurtõbi, hüperhomotsüsteineemia, südameklapi kahjustus ja kodade virvendus, düslipoproteineemia ja süsteemne erütematoosluupus.

ATE sümptomid

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

Tserebrovaskulaarse haiguse sümptomid võivad olla:

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

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

Müokardiinfarkti sümptomid võivad olla:

- valu, ebamugavustunne, survetunne, raskustunne, pigistus- või täistunne rindkeres, käsivarres või rinnaku all;
- ebamugavustunne, mis kiirgub selga, lõuga, kõripiirkonda, käsivarde, kõhtu;
- täistunne, seedehäired või lämbumistunne;
- higistamine, iiveldus, oksendamine või pearinglus;
- äärmine nõrkus, ärevus või õhupuudus;
- kiire või ebakorrapärane südamerütm.

Oletatava või kinnitust leidnud VTE või ATE korral tuleb KHK-de kasutamine lõpetada. Kui antikoagulantraviga on alustatud, tuleb alustada alternatiivsete rasestumisvastaste vahendite kasutamist antikoagulantravi teratogeensuse tõttu (kumariinid).

Tuumorid

Mõnedes epidemioloogilistes uuringutes on pikaajastel (> 5 aasta) KSK-de kasutajatel esinenud suurenenud emakakaelavähi tekkerisk, kuid esinevad lahkavamused küsimuses, kuivõrd see on seotud seksuaalkäitumise ja muudest faktoritest [nagu inimese papilloomiviiruse (HPV) esinemine] tulenevate segavate mõjudega.

54 epidemioloogilise uuringu metaanalüüs näitas, et hetkel KSK-sid kasutavatel naistel on rinnanäärmevähi suhteline risk natuke suurenenud (RR = 1,24). Risk taandub järk-järgult 10 aasta jooksul pärast KSK-de kasutamise lõpetamist. Kuna rinnanäärmevähk on alla 40-aastaste naiste seas harv, siis on praeguste ja hiljutiste KSK kasutajate hulgas diagnoositud rinnanäärmevähi juhtude arv väike võrreldes rinnanäärmevähi üldise esinemissagedusega. Need uuringud ei tõesta seoseid

rinnanäärmevähi ja KSK-de vahel. Suurenenud riskiteguri põhjuseks võib olla varasem rinnanäärmevähi diagnoosimine KSK-de kasutajatel, KSK-de bioloogiline toime või nende mõlema koostoime. KSK-de pikaajalistel kasutajatel diagnoositud rinnanäärmevähi juhud kalduvad olema kliiniliselt varasemas arengustaadiumis kui mitte kunagi kasutajatel.

Harva on KSK-de kasutajatel esinenud healoomulisi ning veelgi harvem pahaloolumulisi maksakasvajaid. Need võivad üksikjuhtudel põhjustada eluohtlikku verejooksu kõhuõõnde. Tugeva ülakõhuvalu, maksa suurenemise või kõhusisese verejooksu nähtude tekke korral KSK-de kasutajatel tuleb arvestada diferentsiaaldiagnoosis ka maksakasvaja võimalusega.

Suurte annustega KSK-de (50 mikrogrammi etüüülöstradioli) kasutamine vähendab endomeetriumi ja munasarjavähi tekkeriski. Siiani ei teata, kas see kehtib ka väiksema annusega KSK-de kasutamisel.

ALAT aktiivsuse tõus

Kliinilistes uuringutes C-hepatiiti põdevatel patsientidel, keda raviti ombitasviiri/ paritapreviiri/ ritonaviiri ja dasabuviiri sisaldavate ravimitega koos ribaviriiniga või ilma, esines transaminaaside (ALAT) taseme suurenemist 5 korda üle normvahemiku ülempiiri (ULN) märkimisväärselt sagedamini naistel, kes kasutasid etüüülöstradioli sisaldavaid ravimeid, nt kombineeritud hormonaalsed kontratseptiivid (vt lõigud 4.3 ja 4.5).

Muud seisundid

Velgyn'i progestageeni komponent on kaaliumi säästvate omadustega aldosterooni antagonist. Enamikel juhtudel ei ole oodata kaaliumitaseme tõusu. Siiski esines ühes kliinilises uuringus drospirenooni võtmise ajal kerge või mõõduka neerukahjustusega patsientidel, kes samaaegselt kasutasid kaaliumi säästvaid ravimeid, kerge, kuigi mitte märkimisväärne, seerumi kaaliumitaseme suurenemine. Seega on soovitatav kontrollida neerupuudulikkusega ja ravieelselt normi ülemisel piiril oleva kaaliumitasemega patsientidel seerumi kaaliumitaset esimese ravitsükli ajal, eriti samaaegsel kaaliumisäästvate ravimite kasutamisel. Vt ka lõik 4.5.

Naised, kellel on hüpertriglütserideemia või kellel on see haigus olnud perekonna anamneesis, võivad KSK-de kasutamise ajal olla rohkem ohustatud pankreatiidist.

Kuigi paljudel KSK-sid kasutavatel naistel on täheldatud vererõhu vähest tõusu, on kliiniliselt märkimisväärselt vererõhu tõusu esinenud harva. Ainult neil harvadel juhtudel on KSK-de kasutamise kohene lõpetamine õigustatud. Kui KSK kasutamise ajal ei allu eelnevalt olemasolev hüpertensioon, pidevalt kõrgenenud vererõhk või oluline vererõhu tõus hüpertensioonivastasele ravile, tuleb KSK kasutamine lõpetada. Vajadusel võib KSK kasutamist jätkata, kui hüpertensioonivastase raviga saavutatakse normi piiresse jäävad 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 nahasügelamine; sapikivide teke; porfüüria; süsteemne erütematoosluupus; hemolüütilis-ureemiline sündroom; Sydenhami korea; gestatsioonih herpes; otoskleroosiga seotud kuulmise halvenemine.

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

Ägedate või krooniliste maksafunktsiooni häirete puhul võib ilmneda vajadus KSK-de võtmise katkestamiseks kuni maksafunktsiooni näitajad on normaliseerunud. Raseduse või varasema suguhormoonide kasutamise ajal esinenud kolestaatilise ikteruse ja/või nahasügeluse taastumisega seoses tuleb KSK-de kasutamine peatada.

Kuigi KSK-d võivad mõjutada perifeerset insuliini resistentsust ja glükoositolerantsust, ei ole madalaannuselisi KSK-sid (mis sisaldavad < 0,05 mg etüüülöstradioli) kasutavatel diabeetikutel vajadust muuta insuliinravi režiimi. Siiski on vajalik hoolikas KSK-d kasutava diabeetiku järelvalve, seda eriti varases KSK kasutamise staadiumis.

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

Aeg-ajalt võivad esineda kloasmid, iseäranis neil naistel, kellel on esinenud rasedusaegseid kloasme. Naised, kellel on kalduvus kloasme tekkele, peaksid KSK-de kasutamise ajal hoiduma otsese päikesevalguse ning ultraviolettkiirguse eest.

Selle ravimpreparaadi iga roosa tablett sisaldab 44 mg laktoosmonohüdraati ja iga valge tablett sisaldab 89,5 mg veevaba laktoosi. Harvaesineva päriliku galaktoositalumatuse, laktaasipuudulikkuse või glükoosi-galaktoosi malabsorptsiooniga patsiendid, kes on laktoosivabal dieedil, peavad sellega arvestama.

Meditsiiniline läbivaatus/konsultatsioon

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

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

Naisi tuleb teavitada, et hormonaalsed kontratseptiivid ei kaitse nakatumise eest HIV-viirusesse (AIDS) ega teistesse sugulisel teel levivatesse haigustesse.

Vähenenud efektiivsus

KSK-de toime võib väheneda näiteks seoses võtmata jäänud tablettidega (vt lõik 4.2), seedetrakti häiretega (vt lõik 4.2) või samaaegselt manustatud ravimitega (vt lõik 4.5).

Vähenenud menstruaaltsükli kontroll

KSK-de kasutamise ajal võivad ilmned ebaregulaarsed vereeritused (määriv vereeritus või läbimurde veritsus), eriti esimeste kasutamiskuude jooksul. Seetõttu on ebaregulaarset veritsust võimalik hinnata alles pärast ravimiga kohanemist, milleks kulub ligikaudu kolm tsüklit.

Kui veritsused jäävad ebaregulaarseteks või muutuvad ebaregulaarseteks pärast eelnevalt regulaarseid tsükleid, tuleb arvestada mittehormonaalse põhjusega ning rakendada adekvaatseid diagnostilisi meetmeid maliiguse või raseduse välistamiseks. Kõne alla tuleb ka küretaaž.

Mõnel naisel ei pruugi tabletivaba perioodi ajal menstruaatsioonilaadset vereeritust esineda. Juhul kui naine on võtnud KSK-sid vastavalt lõigus 4.2 toodud juhendile, siis on vähetõenäoline, et naine on rase. Kui aga tablette pole enne esimest vahelejäädud vereeritust võetud vastavalt juhiste või kui vahele on jäänud kaks menstruaatsioonilaadset vereeritust, tuleb enne KSK võtmise jätkamist välistada rasedus.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Märkus: Võimalike koostoimete kindlakstegemiseks tuleb lugeda koosmanustatavate ravimite omaduste kokkuvõtteid.

Farmakodünaamilised koostoimed

Velgyn on vastunäidustatud samaaegse ravi korral ombitasviiri/ paritapreviiri/ ritonaviiri ja dasabuviiri sisaldavate ravimitega koos ribaviriiniga või ilma (vt lõigud 4.3 ja 4.4). Enne ravi alustamist nimetatud ravimite kombinatsiooniga tuleb Velgyn kasutataval naisel üle minna alternatiivsele kontratseptiooni meetodile (nt ainult progestageeni sisaldav kontratseptiiv või mittehormonaalsed vahendid). Velgyn'i kasutamist võib uuesti alustada kaks nädalat pärast ravi lõpetamist nimetatud ravimite kombinatsiooniga.

- Teiste ravimite toimed Velgyn'ile

Koostoimed võivad tekkida ravimitega, mis indutseerivad mikrosomaalseid ensüüme, mille tulemusena võib kiirenda suguhormoonide kliirens ja tekkida tsüklilised verejooksud ja/või rasedumisvastase toime langus.

Kuidas toimida

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

Lühiajaline ravi

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

Pikaajaline ravi

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

Kirjanduse andmetel on esinenud järgnevaid koostoimeid.

KSK'de kliirensit suurendavad ained (ensüümide induktsiooni tagajärjel väheneb KSK'de efektiivsus), nt:

barbituraadid, bosentaan, karbamasepiin, fenütoiin, primidoon, rifampitsiin ja HIV-ravimid ritonaviir, nevirapiin ning efavirens, võimalik, et ka felbamaat, griseofulviin, okskarbasepiin, topiramaat ning naistepuna (*Hypericum perforatum*) sisaldavad ravimid.

Ained, millel on erinevad toimed KSK'de kliirensile:

KSK'dega koosmanustamisel võivad mitmed HIV-proteaasi inhibiitorite ja mitte-nukleosiidsete pöördtranskriptaasi inhibiitorite kombinatsioonid (sh kombinatsioonid HCV-inhibiitoritega) suurendada või vähendada östrogeeni või progestiinide plasmakontsentratsioone. Nende muutuste kogumõju võib mõnel juhul olla kliiniliselt oluline.

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

KSK'de kliirensit vähendavad ained (ensüümide inhibiitorid):

Ensüümide inhibiitorite kasutamisel esinevate võimalike koostoimete kliiniline tähtsus on teadmata.

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

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

Manustatuna koos 0,035 mg etüüülöstradiooli sisaldava kombineeritud hormonaalse kontratseptiiviga, suurendas etorikoksiib (annuses 60...120 mg ööpäevas) etüüülöstradiooli plasmakontsentratsiooni vastavalt 1,4...1,6 korda.

- Velgyn'i toime teistele ravimitele
KSK'd võivad mõjutada teatud toimeainete metabolismi. Vastavalt võivad toimeainete kontsentratsioonid plasmas ja kudedes suurened (nt tsüklosporiin) või väheneda (nt lamotrigiin).

Markersubstraadina omeprasooli, simvastatiini ja midasolaami kasutatavate vabatahtlike naistega läbi viidud *in vitro* inhibitsiooniuringute ja *in vivo* koostoimeuuringute põhjal ei ole drospirenooni koostoime teiste toimeainete metabolismiga annuses 3 mg tõenäoline.

Kliinilised andmed viitavad, et etüüülöstradiool inhibeerib CYP1A2 substraatide kliirensit, põhjustades nende plasmatasemetes nõrka (nt teofülliin) või mõõdukat (nt tisanidiin) tõusu.

- Muud koostoimed
Neerupuudulikkuseta patsientidel ei esinenud samaaegsel drospirenooni ja AKE inhibiitorite või MSPVA-de kasutamisel toimet seerumi kaaliumitasemele. Siiski ei ole Velgyn'i samaaegset kasutamist koos aldosterooni antagonistide või kaaliumi säästvate diureetikumidega uuritud. Sel juhul tuleb esimese ravitsükli jooksul kontrollida seerumi kaaliumitaset. Vt ka lõik 4.4.

- Laboratoorsed analüüsid
Kontratseptiivsete steroidide kasutamine võib mõjutada teatud laboratoorete analüüsides tulemusi, sh maksa-, kilpnäärme-, neerupealise- ja neerufunktsiooni biokeemilisi näitajaid, (kandja) valkude plasmaväärtust (nt kortikosteroide siduv globuliin ja lipiid/lipoproteiinfraktsioonid), süsivesikute metabolismi parameetreid ning koagulatsiooni ja fibrinolüüsi parameetreid. Muutused jäävad üldjuhul laboratoorse analüüsides normi piiridesse. Drospirenoon suurendab plasma reniini aktiivsust ja suurendab aldosterooni taset tingituna kergest antimineralokortikoidsest toimest.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Velgyn ei ole näidustatud raseduse ajal.

Kui Velgyn'i kasutamise ajal toimub rasestumine, tuleb ravimi manustamine koheselt lõpetada. Ulatuslikud epidemioloogilised uuringud ei ole näidanud ei sünnidefektide riski kasvu neil lastel, kelle emad kasutasid KSK-sid enne rasedust, ega teratogeenset toimet, kui KSK-d on tahtmatult kasutatud raseduse ajal.

Loomkatsed on näidanud kahjulikku toimet tiinuse ja imetamise ajal (vt lõik 5.3). Nendest loomkatsetest lähtuvalt ei saa välistada toimeainete hormonaalsest toimest tingitud kõrvaltoimete olemasolu. Siiski ei ole üldine kogemus KSK-de kasutamise kohta raseduse ajal näidanud tegelikke kõrvaltoimeid inimestel.

Olemasolevad andmed Velgyn'i kasutamise kohta raseduse ajal ei ole piisavad, et teha järeldusi Velgyn'i toime kohta rasedusele, loote või vastsündinu tervisele. Hetkel puuduvad asjakohased epidemioloogilised andmed.

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

Imetamine

KSK-de kasutamine võib mõjutada imetamist, kuna nende toimel võib väheneda rinnapiima hulk ja muutuda selle koostis. Seetõttu on üldiselt soovitatav KSK-de kasutamist jätkata alles pärast lapse rinnapiimast võõrutamist. Väike kogus kontratseptiivseid steroidhormoone ja/või nende metaboliite võib jõuda KSK kasutamise ajal rinnapiima. Need kogused võivad mõjutada last.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Puuduvad uuringud ravimi toime kohta autojuhtimise ja masinate käsitsemise võimele. KSK-de kasutajatel ei ole täheldatud mõju autojuhtimise ja masinate käsitsemise võimele.

4.8 Kõrvaltoimed

Velgyn'i kasutamise ajal on teatatud järgnevatest ravimi kõrvaltoimetest.

Alljärgnevas tabelis on toodud ravimi kõrvaltoimed MedDRA organsüsteemi klasside järgi. Esinemissagedused põhinevad kliiniliste uuringute andmetel. Konkreetsete reaktsioonide ning neile vastavate sünonüümide ja sarnaste seisundite kirjeldamisel on kasutatud kõige sobivamaid MedDRA termineid.

Ravimi kõrvaltoimed, millest on teatatud seoses Velgyn'i kasutamisega suukaudse kontratseptiivina või keskmise raskusega *acne vulgaris*'e raviks, vastavalt MedDRA organsüsteemi klassidele ja MedDRA terminitele.

Organsüsteemi klass (MedDRA versioon 9.1)	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			Endokriinsed häired	
Ainevahetus- ja toitumishäired			Suurenenud söögiisu Isutus Hüperkaleemia Hüponatreemia	
Psühhiaatrilised häired	Emotsionaalne labiilsus	Depressioon Närvilisus Somnolentsus	Anorgasmia Unetus	
Närvisüsteemi häired	Peavalu	Pearinglus Paresteesia	Vertiigo Treemor	
Silma kahjustused			Konjunktiviit Kuivsilmsus Silma kahjustus	
Südame häired			Tahhükardia	
Vaskulaarsed häired		Migreen Veenilaiendid Hüpertensioon	Flebiit Vaskulaarsed häired Ninaverejooks Minestus Venoosne trombemboolia (VTE) Arteriaalne trombemboolia (ATE)	

Seedetrakti häired	Iiveldus	Kõhuvalu Oksendamine Düspepsia Flatulents Gastriit Kõhulahtisus	Kõhu suurenemine Seedetrakti häire Seedetrakti puhitus <i>Hiatus hernia</i> Suuõõne kandidiaas Kõhukinnisus Suukuivus	
Maksa ja sapiteede häired			Sapiteede valu Koletsüstiit	
Naha ja nahaaluskoe kahjustused		Akne Kihelus Lööve	Kloasmid Ekseem Alopeetsia Akneformne dermatiit Kuiv nahk Nodoosne erüteem Hüpertrihhoos Nahakahjustus Striid nahal Kontaktdermatiit Valgustundlik dermatiit Sõlmekesed nahas	Multiformne erüteem
Lihaskoe ja sidekoe kahjustused		Seljavalu Valu jäsemetes Lihaskrambid		
Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired	Valu rinnanäärmes Metrorraagia* Amenorröa	Tupe kandidiaas Vaagnapiirkonna valu Rindade suurenemine Fibrotsüstilised muutused rindades Emaka / tupe verejooks* Eritis suguelunditest Kuumahood Vaginiit Menstruaalhäired Düsmenorröa Hüpomenorröa Menorraagia Tupe kuivus PAP testi piiripealne tulemus Libiido langus	Düspareuunia Vulvovaginiit Vahekorrajärgne veritsus Ärajätuverejooks Rinnanäärme tsüst Rinnanäärme hüperplaasia Moodustis rinnas Emakakaela polüüp Endomeetriumi atroofia Munasarja tsüst Emaka suurenemine	
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid		Asteenia Suurenenud higistamine Tursed (generaliseerunud tursed, perifeersed tursed, näoturse)	Halb enesetunne	
Uuringud		Kehakaalu suurenemine	Kehakaalu vähenemine	

* ebaregulaarsed vereeritused kaovad tavaliselt pideva ravi jätkamisel.

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 kirjeldatud lõigus 4.4:

- hüpertensioon;
- maksakasvajad;
- haigusseisundite teke või süvenemine, mille seost KSK-de kasutamisega ei ole lõplikult kinnitatud: Crohni tõbi, haavandiline koliit, epilepsia, emaka müoomid, porfüüria, süsteemne erütematoosluupus, rasedusherpes, Sydenhami korea, hemolüütilis-ureemiline sündroom, kolestaatiline ikterus;
- kloasmid;
- ägedate või krooniliste maksafunktsiooni häirete korral võib ilmned vajadus KSK-de võtmise katkestamiseks kuni maksafunktsiooni näitajad on normaliseerunud;
- päriliku angioödeemiga naistel võivad eksogeensed östrogenid angioödeemi sümptomeid esile kutsuda või ägestada.

KSK-de kasutajatel diagnoositakse rinnanäärmevähki veidi sagedamini. Et rinnanäärmevähki esineb alla 40-aastastel naistel harva, on rinnanäärmevähi diagnooside arvu kasv väike, võrreldes rinnanäärmevähi üldriskiga. Põhjuslik seos KSK-de kasutamisega ei ole teada. Lisainfo saamiseks vt lõigud 4.3 ja 4.4.

Koostoimed

Suukaudsete kontratseptiivide ja teiste ravimite (ensüümide indutseerijad) koostoimete tulemusel võib tekkida tsüklivälisest verejooksu ja/või rasestumisvastase toime langust (vt lõik 4.5).

Võimalikest kõrvaltoimetest teavitamine

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

4.9 Üleannustamine

Seni puuduvad teated Velgyn'i üleannustamise kohta. Arvestades üldist kogemust kombineeritud suukaudsete kontratseptiividega, võivad aktiivtablettide üleannustamisel esineda järgnevad sümptomid: iiveldus, oksendamine ning noortel tüdrukutel vähene vereeritus tupest. Antidoodid puuduvad, edasine ravi peaks olema sümptomaatiline.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: gestageenide ja östrogenide fikseeritud kombinatsioonid.
ATC-kood: G03AA12

Pearli indeks meetodi ebaõnnestumisel: 0,41 (kahepoolse 95% usaldusvahemiku ülemine piir: 0,85).
Üldine Pearli indeks (meetodi ebaõnnestumine + patsiendi viga): 0,80 (kahepoolse 95% usaldusvahemiku ülemine piir: 1,30).

Velgyn'i rasestumisvastane toime baseerub mitmete faktorite koostoimel, millest olulisimad on ovulatsiooni pärssimine ja emaka limaskestast muutused.

Velgyn on etinüülöstradioli ja progestageen drospirenooni sisaldav kombineeritud suukaudne kontratseptiiv. Raviannustes omab drospirenoon ka antiandrokeenseid ja kergeid antimineralokortikoidseid omadusi. Sellel puudub östrogeenne, glükokortikoidne ja anti-glükokortikoidne toime. See annab drospirenoonile loomuliku progesterooni sarnase farmakoloogilise profiili.

Kliinilistes uuringutes on leitud, et Velgyn'i kerged antimineralokortikoidsed omadused põhjustavad mõningaid antimineralokortikoidseid toimeid.

Velgyn'i ohutuse ja efektiivsuse hindamiseks keskmise raskusega *acne vulgaris*'ega naistel viidi läbi kaks mitmekeskuselist topeltblindat randomiseeritud platseebokontrolliga uuringut.

Kuuekuulise ravi järel olid Velgyn'i kasutajatel platseeboga võrreldes statistiliselt olulisel määral rohkem vähenenud järgmised sümptomid: põletikulised lesioonid 15,6% (49,3% versus 33,7%), mitte-põletikulised lesioonid 18,5% (40,6% versus 22,1%), kõik nahakahjustused kokku 16,5% (44,6% versus 28,1%). Lisaks oli suuremal hulgal isikutest, 11,8%-l (18,6% versus 6,8%), uurijapoolne hinnang näonahale „puhas“ või „peaaegu puhas“ (ISGA, *Investigator's Static Global Assessment* skaala alusel).

5.2 Farmakokineetilised omadused

Drospirenoon

Imendumine

Suukaudsel manustamisel imendub drospirenoon kiirelt ja peaaegu täielikult. Maksimaalne toimeaine kontsentratsioon seerumis, mis on ligikaudu 38 ng/ml, saavutatakse pärast ühekordset manustamist ligikaudu 1...2 tunniga. Biosaadavus jääb vahemikku 76...85%. Toiduga koos manustamine ei mõjuta drospirenooni biosaadavust.

Jaotumine

Suukaudsel manustamisel langeb seerumi drospirenoonitase lõpliku poolväärtusajaga 31 tundi. Drospirenoon seondub seerumi albumiiniga ja ei seonu suguhormooni siduva globuliiniga (*sex hormone binding globuliin*, SHBG) ega kortikoidide siduva globuliiniga (*corticoid binding globulin*, CBG). Ainult 3...5% kogu toimeaine seerumi kontsentratsioonist esineb vaba steroidina. Etinüülöstradioli poolt indutseeritud SHBG kontsentratsiooni tõus ei mõjuta drospirenooni seondumist seerumi proteiiniga. Drospirenooni näiline jaotusruumala on keskmiselt $3,7 \pm 1,2$ l/kg.

Biotransformatsioon

Suukaudse manustamise järgselt metaboliseerub drospirenoon suures osas. Peamised metaboliidid plasmas on drospirenooni happeline vorm, mis tekib laktoonringi avanemisel, ja 4,5-dihüdrodrospirenoon-3-sulfaat. Need mõlemad tekivad ilma tsütokroom P450 süsteemi osaluseta. Drospirenoon metaboliseerub vähesel määral tsütokroom P450 3A4 osalusel ning sellel on *in vitro* näidatud seda ensüümi ja tsütokroome P450 1A1, P450 2C9 ja P450 2C19 inhibeerivat toimet.

Eritumine

Drospirenooni metaboolne kliirens seerumis on $1,5 \pm 0,2$ ml/min/kg. Ainult väike kogus drospirenooni eritub muutumatul kujul. Drospirenooni metaboliidid erituvad rooja ja uriiniga vahekorras ligikaudu 1,2 kuni 1,4. Uriini ja roojaga erituvate metaboliitide poolväärtusaeg on ligikaudu 40 tundi.

Tasakaalukontsentratsioonid

Ravitsükli jooksul saavutatakse drospirenooni seerumi maksimaalne tasakaalukontsentratsioon (ligikaudu 70 ng/ml) ligikaudu 8 ravipäevaga. Lõpliku poolväärtusaja ning annustamisintervalli vahelisest suhtarvust tingituna tõuseb drospirenooni seerumitase ligikaudu kolmekordseks.

Patsientide erirühmad

Neerukahjustuse mõju

Kerge neerukahjustusega naistel (kreatiniini kliirens, CLcr 50...80 ml/min) oli drospireooni püsikontsentratsioon seerumis võrreldav normaalse neerufunktsiooniga patsientide omaga. Normaalse neerufunktsiooniga patsientidega võrreldes oli mõõduka neerukahjustusega naistel (CLcr 30...50 ml/min) drospireooni kontsentratsioon seerumis keskmiselt 37% kõrgem. Drospireoonravi oli ka kerge ja mõõduka neerukahjustusega patsientidele hästi talutav. Drospireoonravi ei avaldanud seerumi kaaliumi kontsentratsioonile mingit kliiniliselt olulist mõju.

Maksakahjustuse mõju

Võrreldes normaalse maksafunktsiooniga patsientidega vähenes üksikannusega uuringus mõõduka maksafunktsiooni häirega vabatahtlikel kliirens suukaudsel manustamisel (CL/F) ligikaudu 50%. Mõõduka maksafunktsiooni häirega vabatahtlikel leitud drospireooni kliirensi vähenemine ei põhjustanud nähtavaid erinevusi seerumi kaaliumi kontsentratsioonides. Isegi diabeedi ja samaaegse spironolaktoonravi puhul (kaks tegurit, mis võivad soodustada hüperkaleemia teket) ei täheldatud seerumi kaaliumi kontsentratsiooni tõusu üle normi ülemise piiri. Sellest võib järeldada, et kerge või mõõduka maksafunktsiooni häirega (Child-Pugh B) patsientidele on drospireoon hästi talutav.

Etnilised grupid

Drospireooni või etinüülöstradioli farmakokineetikas ei ole Jaapani ja heledanahaliste naiste vahel leitud kliiniliselt olulisi erinevusi.

Etinüülöstradiol

Imendumine

Suukaudsel manustamisel imendub etinüülöstradiol kiirelt ja täielikult. Pärast ühekordset suukaudset manustamist saavutatakse maksimaalne kontsentratsioon seerumis (33 pg/ml) 1...2 tunniga. Absoluutne biosaadavus on tänu presüsteemsele konjugeerimisele ja esmasele maksapassaažile ligikaudu 60%. Koos toiduga manustamisel vähenes etinüülöstradioli biosaadavus ligikaudu 25%-l uuritavatest patsientidest. Ülejäänud patsientidel selliseid muutusi ei täheldatud.

Jaotumine

Etinüülöstradioli tase seerumis väheneb kahefaasiselt, lõplikku dispositsioonifaasi iseloomustav poolväärtusaeg on ligikaudu 24 tundi. Etinüülöstradiol seondub ulatuslikult, ent mittespetsiifiliselt seerumi albumiiniga (ligikaudu 98,5%) ning indutseerib SHBG ja kortikosteroidide siduva globuliini (CBG) kontsentratsiooni suurenemist seerumis. Registreeritud näiv jaotusruumala on ligikaudu 5 l/kg.

Biotransformatsioon

Etinüülöstradiol läbib presüsteemse konjugeerimise nii peensoole limaskestas kui maksas. Etinüülöstradiol metaboliseerub peamiselt läbi aromaatsa hüdrosüleerumise, kuid moodustub ka mitmeid hüdrosüleeritud ja metüleeritud metaboliite, mis esinevad vabade metaboliitidena ning glükuronid- ja sulfaatkonjugaatidena. Etinüülöstradioli metaboolse kliirensi tase on ligikaudu 5 ml/min/kg.

Eritumine

Etinüülöstradiol ei eritu olulisel määral muutumatul kujul. Etinüülöstradioli metaboliidid erituvad uriini ja sapiga vahekorras 4:6, poolväärtusajaga ligikaudu 1 ööpäev.

Tasakaalukontsentratsioonid

Tasakaalukontsentratsioon saavutatakse ravitsükli teises pooles ning etinüülöstradioli seerumitase tõuseb ligikaudu 2,0 kuni 2,3 korda.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Laboriloomadel piirdusid drospireooni ja etinüülöstradioli toimed teadaolevate farmakoloogiliste toimetega. Täpsemalt näitasid reproduktiivtoksilisuse uuringud loomadel embrüotoksilist ja fetotoksilist toimet. Neid toimeid peetakse liigispetsiifiliseks. Annustel, mis ületasid Velgyn'i kasutajate annuseid, kirjeldati toimet seksuaalsele diferentseerumisele rottide loodetel, kuid mitte ahvidel.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Toimeainet sisaldavad tabletid (roosad):

Tableti sisu:

- Laktoosmonohüdraat
- Eelželatiniseeritud (maisi)tärklis
- Povidoon K-30 (E1201)
- Kroskarmelloosnaatrium
- Polüsorbaat 80
- Magneesiumstearaat (E572)

Tableti kate:

- Polüvinüülalkohol
- Titaandioksiid (E171)
- Makrogool 3350
- Talk
- Kollane raudoksiid (E172)
- Punane raudoksiid (E172)
- Must raudoksiid (E172)

Platseebotabletid (valged):

Tableti sisu:

- Veevaba laktoos
- Povidoon K-30 (E1201)
- Magneesiumstearaat (E572)

Tableti kate:

- Polüvinüülalkohol
- Titaandioksiid (E171)
- Makrogool 3350
- Talk

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

3 aastat.

6.4 Säilitamise eritingimused

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Selge kuni kergelt matt läbipaistev PVC/PVdC-alumiinium blister. Iga blister sisaldab 24 roosat õhukese polümeerikattega toimeainet sisaldavat tabletti ja 4 valget õhukese polümeerikattega platseebotabletti.

Pakendi suurused:

1 x 28 õhukese polümeerikattega tabletti

3 x 28 õhukese polümeerikattega tabletti

6 x 28 õhukese polümeerikattega tabletti
13 x 28 õhukese polümeerikattega tabletti

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

UAB Exeltis Baltics
Islandijos pl. 209A
Kaunas, LT-49163
Leedu

8. MÜÜGILOA NUMBER

791512

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 29.08.2012
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 09.05.2017

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Jaanuar 2018