

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Diener, 0,03 mg/2 mg õhukese polümeerikattega tabletid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Toimeained: etüüülöstradiool, dienogest

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab:

etüüülöstradiool	0,03 mg
dienogest	2,0 mg

INN. *Ethinylestradiolum, dienogestum.*

Teadaolevat toimet omav abiaine

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 60,90 mg laktoosmonohüdraati.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Õhukese polümeerikattega tablett.

Valged ümmargused õhukese polümeerikattega tabletid, läbimõõduga ligikaudu 5,0 mm.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Raseduse vältimine.

Mõõduka akne ravi pärast sobiva paikse ravi või suukaudse antibiootikumravi ebaõnnestumist naistel, kes soovivad kasutada suukaudset kontratseptiivi.

Diener'i 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

4.2.1 Annustamine ja manustamisviis

Üks Diener'i tablett üks kord ööpäevas 21 järjestikusel päeval.

Tabletid võetakse iga päev ligikaudu samal kellaajal, vajadusel koos vähese vedelikuga.

Esimesena tuleb võtta tablett, mille juurde on blistril kirjutatud nädalapäev, mil tabletivõtmist alustatakse (nt esmaspäeval „E“).

Edasi jätkatakse tablettide võtmist vastavalt noolte suunale blistril, kuni pakendist on ära võetud kõik tabletid.

Kui kõik 21 tabletti on võetud, tehakse 7-päevane vaheaeg. Menstruatsioonilaadne vereeritus algab tavaliselt kaks kuni neli päeva pärast viimase tableti võtmist.

Ükskõik kas veritsus tekib või mitte, pärast 7 tabletivaba päeva möödumist alustatakse uue blisterpakendiga.

Rasestumisvastane kaitse on olemas ka 7-päevase tabletivaba perioodi jooksul.

4.2.2 Kuidas alustada Diener'i võtmist

- *Eelmisel kuul hormonaalset kontratseptiivi ei kasutatud*

Tablette hakatakse võtma tsükli (menstruatsiooni) esimesel päeval. Kui tablette võetakse korrektselt, algab rasestumisvastane toime esimesel annustamise päeval.

Kui tablette hakatakse võtma tsükli 2. kuni 5. päeval, tuleb esimesel 7 tabletivõtmise päeval kasutada lisaks mittehormonaalset rasestumisvastast meetodit (barjäärimeetod).

- *Üleminek teistsuguse kombinatsiooniga hormonaalselt kontratseptiivilt (kombineeritud suukaudne kontratseptiiv, tuperõngas, transdermaalne plaaster)*

Eelnevalt kasutatud kombineeritud suukaudse kontratseptiivi tüübist sõltuvalt alustatakse Diener'i võtmist kas esimesel päeval pärast tabletivaba perioodi, mis järgneb viimase toimeainet sisaldava tableti võtmisele või esimesel päeval pärast eelmise suukaudse kontratseptiivi viimase platseebotableti võtmist. Kui eelnevalt kasutati transdermaalset plaastrit või tuperõngast, siis alustatakse Diener'i võtmist esimesel päeval, mis järgneb tavapärasele rõnga- või plaastrivabale intervallile.

- *Üleminek ainult progestageeni sisaldavalt meetodilt (minipillid, implantaat, süstitav ravimvorm) või emakasiseselt vahendilt*

Kui eelnevalt võeti minipille, võib üleminek toimuda igal päeval; implantaadilt või emakasiseselt vahendilt üleminek võiks toimuda nende eemaldamise päeval; süstitava ravimvormi korral päeval, mil pidi toimuma järgmine süste. Igal juhul tuleb Diener'i võtmisel kasutada esimese 7 päeva jooksul lisaks mittehormonaalset kaitsevahendit (barjäärimeetod).

- *Pärast esimese trimestri aborti*

Diener'i võtmist võib alustada kohe. Sel juhul ei ole vaja kasutada täiendavaid rasestumisvastaseid meetmeid.

- *Pärast sünnitust või teise trimestri aborti (kasutamine imetamise ajal vt lõik 4.6)*

Vahetul sünnitusjärgsel perioodil on trombemboolsete sündmuste risk suurenenud. Seetõttu ei tohi suukaudseid kontratseptiive hakata võtma varem kui 21 kuni 28 päeva pärast sünnitust (tingimusel, et naine ei imeta last) või teise trimestri aborti. Esimesel 7 tabletivõtmise päeval tuleb lisaks kasutada mittehormonaalset rasestumisvastast meetodit (barjäärimeetod). Kui vahekord on juba toimunud, tuleb välistada võimalik rasedus, vastasel korral on vajalik oodata ära esimene menstruatsioon, enne kui hakatakse seda ravimit võtma.

4.2.3 Kasutamise kestus

Diener'it võib kasutada nii kaua, kuni soovitakse kasutada hormonaalset rasestumisvastast meetodit, tingimusel et ei esine terviseriske (regulaarsed tervisekontrollid vt lõik 4.4.4).

Akne märgatavaks paranemiseks kulub tavaliselt vähemalt kolm kuud, edasisest paranemisest on teatatud ka pärast 6-kuulist ravi. Naisi tuleb kontrollida 3...6 kuu möödudes ravi alustamisest ja seejärel perioodiliselt, hindamaks ravi jätkamise vajadust.

4.2.4 Mida teha kui annus jäi võtmata

Kui Diener'it ei võeta regulaarselt, võib kontratseptiivne toime väheneda.

Kui tablett on jäänud võtmata ühel korral, kuid see võeti 12 tunni jooksul pärast tavapärasest võtmise aega, siis rasestumisvastane toime ei vähene. Kõik järgmised tabletid tuleb taas võtta õigel ajal.

Kui tablett võeti rohkem kui 12 tundi pärast tavapärasest võtmise aega, siis ei ole enam võimalik garanteerida, et rasestumisvastane toime on alles. Rasestumise tõenäosus on seda suurem, mida lähemale tabletivabale perioodile unustatud tablett jääb.

Kui pärast tableti unustamist ei teki tavapärasest menstruatsioonilaadset vereeritust, tuleb välistada rasedus, enne kui alustatakse uue blisterpakendi kasutamist.

Tableti vahelejäämise korral kehtib kaks reeglit:

1. Tabletivõtmist ei tohi katkestada kauemaks kui 7 päevaks.
2. Hüpotalamus-hüpopfüüs-munasari telje efektiivseks pärssimiseks on vajalik võtta tablette regulaarselt vähemalt 7 päeva jooksul.

Vahelejäänud tablettide korral tuleb tegutseda järgmiselt:

Viimane, unustatud tablett tuleb sisse võtta nii kiiresti kui võimalik, isegi kui see tähendab, et ühel päeval tuleb võtta 2 tabletti. Seejärel tuleb jätkata tablettide võtmist tavalisel ajal. Lisaks tuleb järgmise 7 päeva jooksul kasutada mittehormonaalset rasestumisvastast meetodit.

Kui tablett unustati võtmata ainult üks kord teise nädala jooksul, siis ei ole vaja kasutada täiendavat rasestumisvastast meetodit.

Kui vahele jäi rohkem kui üks tablett, tuleb kuni järgmise menstruatsioonilaadse vereerituse algamiseni kasutada lisaks mittehormonaalset rasestumisvastast meetodit.

1. Kui unustatud tableti ja käsiloleva blisterpakendi viimase tableti võtmise vahele jääb vähem kui 7 päeva, alustatakse uue blisterpakendi kasutamist kohe järgmisel päeval pärast viimase tableti võtmist käsilolevast blisterpakendist (ilma tabletivaba perioodita). Tõenäoliselt ei teki tavalist menstruatsioonilaadset vereeritust enne, kui teine blisterpakend on ära võetud. Kuid võimalik on kumulatiivne läbimurdeveritsus või määrimine.

2. Teise võimalusena katkestatakse tablettide võtmine käsilolevast blisterpakendist ning kohandatakse tabletivaba intervalli ajastust. Alustatakse tabletivaba perioodi, kestusega kuni 7 päeva, sh tableti unustamise päev, seejärel alustatakse tablettide võtmist järgmisest blisterpakendist.

4.2.5 Mida teha oksendamise või kõhulahtisuse korral

Kui oksendamine või raskekujuline kõhulahtisus esines 4 tunni jooksul pärast Diener'i võtmist, on võimalik, et toimeaine ei jõudnud täielikult imenduda ning tuleb kasutada täiendavat rasestumisvastast meetodit. Veelgi enam, antud juhul kehtivad samad soovitusel nagu tableti ühekordse unustamise korral (vt ka lõik 4.2.4). Kui soovitakse säilitada tavapärasest raviskeemi, tuleb lisatabletid võtta teisest blisterpakendist. Püsivate või korduvate seedetrakti probleemide korral tuleb lisaks kasutada mittehormonaalset rasestumisvastast meetodit ja teavitada arsti.

4.2.6 Menstruatsioonilaadse vereerituse edasilükkamine

Menstruatsioonilaadse vereerituse edasilükkamiseks peab naine jätkama tablettide võtmist järgmisest Diener'i blisterpakendist kohe, ilma tabletivaba perioodita. Menstruatsioonilaadset vereeritust tohib edasi lükata vastavalt soovile, kuid mitte rohkem kui teise blisterpakendi lõpuni. Sel ajal võib esineda läbimurdeveritsus või määrimine. Pärast tavalist 7-päevast tabletivaba perioodi jätkatakse Diener'i võtmist nagu tavaliselt.

4.3 **Vastunäidustused**

Kombineeritud hormonaalseid kontratseptiive (KHK-d) ei tohi kasutada järgmiste seisundite esinemisel.

- Venosne trombemboolia (VTE) või selle tekkerisk
 - Venosne trombemboolia - käesolev VTE (antikoagulant-ravil) või anamneesis (nt süvaveenitromboos või kopsuemboolia).
 - Teadaolev pärilik või omandatud eelsoodumus venosse 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 venosse trombemboolia kõrge risk (vt lõik 4.4).

- Arteriaalne trombemboolia (ATE) või selle tekkerisk
 - o Arteriaalne trombemboolia - käesolev ATE 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 Suur risk arteriaalse trombemboolia tekkeks mitme riskifaktori esinemise tõttu (vt lõik 4.4) või kui esineb üks tõsine riskifaktor, näiteks:
 - vaskulaarsete sümptomitega suhkurtõbi;
 - raske hüpertensioon;
 - raske düslipoproteineemia.
- Suitsetaja (vt lõik 4.4).
- Pankreatiit praegu või anamneesis, kui sellega kaasnes raske hüpertriglütserideemia.
- Maksahaigus praegu või anamneesis, kuni maksafunktsiooni väärtused ei ole normaliseerunud (ka Dubini-Johnsoni ja Rotori sündroom).
- Maksakasvaja praegu või anamneesis.
- Teadaolev või kahtlustatav maliigne seisund suguelundites (nt rinnanäärmes või endomeetriumis).
- Diagnoosimata põhjusega veritsus tupest.
- Diagnoosimata põhjusega amenorröa.
- Ülitundlikkus toimeainete või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainetes suhtes.
- Diener on vastunäidustatud samaaegsel ravil 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 Diener'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 Diener'i kasutamine tuleb katkestada.

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. Veel ei ole teada, kui suur on Diener'i risk võrreldes nende madalama riskiga preparaatidega. Otsus mis tahes ravimi kasutamise kohta, mis ei ole teadaolevalt madalaima VTE tekkeriskiga, tuleb teha alles pärast naisega nõu pidamist, veendumaks, et ta mõistab KHK-de 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.

Epidemioloogilistes uuringutes naistega, kes kasutasid madalaannuselisi kombineeritud suukaudseid kontratseptiive (< 50 mikrogrammi etüüülöstradioli), ilmnes, et VTE tekkis ühe aasta jooksul ligikaudu 6...12 naisel 10 000-st.

Hinnanguliselt tekib 10 000-st naisest, kes kasutavad levonorgestreeli sisaldavat KHK-d ligikaudu kuuel¹ VTE ühe aasta jooksul.

Piiratud epidemioloogilised andmed viitavad sellele, et VTE risk dienogesti sisaldavate KHK-de kasutamisel võib olla sarnane levonorgestreeli sisaldavate KHK-dega.

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

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

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

¹ Levonorgestreeli sisaldavate KHK-de kasutajate suhteline risk 10 000 naiseaasta kohta on vahemikus 5...7 võrrelduna näitajaga ligikaudu 2,3...3,6 mittekasutajatel.

VTE riskifaktorid

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

Diener 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 Diener'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 varikoosete 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). Diener 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 kõndimisraskus, pearinglus, tasakaalu- või koordineerimisvõimehäired;
- äkki tekkinud segasusseisund, rääkimis- või mõistmisraskus;
- äkki tekkinud nägemishäire ühes või mõlemas silmas;
- äkki tekkinud tugev või pikaajaline teadmata põhjusega peavalu;
- teadvusekaotus või minestamine krampidega või ilma.

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

Müokardiinfarkti sümptomid võivad olla:

- valu, ebamugavustunne, survetunne, raskustunne, pigistus- või täistunne 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.

Harvaesineva päriliku galaktoositalumatusega, täieliku laktaasipuudulikkusega või glükoos-galaktoosi malabsorptsiooniga patsiendid ei tohi Diener'it võtta.

4.4.1 Põhjused lõpetada otsekohe Diener'i võtmine (lisaks vastunäidustustele lõigus 4.3):

- Teadaolev või kahtlustatud rasedus.
- Veenipõletiku esimesed nähud või võimaliku tromboosi (sh reetina tromboos), emboolia või müokardiinfarkti nähud (vt lõik 4.4.3.1).
- Pidevalt kõrgeenenud vererõhu väärtused tasemel üle 140/90 mmHg. Kombineeritud suukaudse kontratseptiivi kasutamist võib uuesti jätkata niipea, kui vererõhu väärtused on hüpertensioonivastase raviga normaliseerunud.
- Plaaniline operatsioon (vähemalt 4 nädalat enne operatsiooni) ja/või pikaajaline liikumatus (nt pärast õnnetusjuhtumit). Tablettide võtmist ei tohi jätkata varem kui 2 nädalat pärast täieliku liikuvuse taastumist.
- Esmakordne või süvenev migreen.
- Kui peavalu esineb ebatahtlikult sageli, ebahariliku tugevuse või kestusega, või kui äkki ilmuvad neuroloogilised koldesümptomid (võimalikud insuldi nähud).
- Tugev valu ülakõhus, maksa suurenemine või kõhuõõnesise verejooksu nähud (võivad viidata maksakasvajale, vt lõik 4.4.3.2).
- Kui esineb ikterus, hepatiit, generaliseerunud kihelus, kolestaas või kõrvalekalded maksafunktsiooni analüüsitulemustes. Maksafunktsiooni vähenemise korral on ka suguhormoonide ainevahetus vähenenud.
- Äge suhkurtõbi.
- Porfüüria avaldumine või ägenemine.

4.4.2 Tingimused/riskitegurid, mis nõuavad arsti erilist tähelepanu:

- Südame- ja neeruhaigused, sest toimeaine etünüülöstradiool võib põhjustada vedelikupeetust.
- Pindmine flebiit, tugevasti väljendunud kalduvus varikoosi tekkeks, läbimurdeveritsuse perifeersed probleemid, sest neid võib seostada tromboosiga.
- Vererõhu tõus (ületab 140/90 mmHg).

- Rasvade ainevahetuse probleemid. Lipometabolismiga kasutajatel võib Diener'i koostisse kuuluv östrogeen etüüülöstradiool põhjustada plasmas triglütseriidide taseme järsku tõusu koos sellest tingitud pankreatiidi ja teiste tüsistustega (vt ka lõik 4.3).
- Sirprakuline aneemia.
- Anamneesis maksahaigus.
- Sapipõie haigused.
- Migreen.
- Depressioon. Tuleb välja selgitada, kas depressiooni tekkimisel on seos Diener'i kasutamisega. Vajadusel tuleb kasutada teisi, mittehormonaalseid rasestumisvastaseid meetodeid.
- Glükoositolerantsuse vähenemine/suhkurtõbi. Kombineeritud suukaudsed kontratseptiivid võivad mõjutada perifeerset insuliiniresistentsust ja glükoositolerantsust. Seetõttu on võimalik, et tuleb muuta insuliini või teiste suhkurtõve ravimite annuseid.
- Suitsetamine (vt lõik 4.4.3).
- Epilepsia. Kui Diener'i võtmise ajal sagenevad epileptilised hood, tuleb kaaluda teiste rasestumisvastaste meetodite kasutamist.
- Sydenham'i korea.
- Kroonilised põletikulised soolehaigused (Crohni tõbi, haavandiline koliit).
- Hemolüütilis-ureemiline sündroom.
- Emaka fibromüoom.
- Otokleroos.
- Pikaajaline immobilisatsioon (vt ka lõik 4.4.1).
- Rasvumus.
- Süsteemne erütematoosne luupus.
- Üle 40-aastased naised.

4.4.3.1 Kasvajad

Rinnanäärmed

54 epidemioloogilise uuringu metaanalüüsil leiti, et naistel, kes hetkel kasutavad kombineeritud suukaudseid kontratseptiive, on kergelt suurenenud suhteline risk ($RR = 1,24$) rinnanäärmevähi diagnoosimiseks. Täiendav risk taandub järk-järgult 10 aasta jooksul pärast kombineeritud suukaudse kontratseptiivi kasutamisest loobumist. Et rinnanäärmevähi esineb alla 40-aastastel naistel harva, siis lisanduvate rinnanäärmevähi diagnooside arv nii käesolevalt kui varasemalt kombineeritud suukaudseid kontratseptiive kasutanud naiste seas on väike, võrreldes rinnanäärmevähi üldise riskiga.

Emakakael

Mõned epidemioloogilised uuringud on näidanud, et hormonaalsete kontratseptiivide pikaajaline kasutamine naiste poolt, kes on infitseerunud inimese papilloomi viirusega (*Human Papilloma Virus*, HPV), kujutab endast riskitegurit emakakaelavähi arenemiseks. Siiani on aga ebaselge, mil määral on see tulemus mõjutatud teistest teguritest (nt erinevused seksuaalpartnerite arvus või mehhaaniliste kontratsepsioonimeetodite kasutamisel) (vt ka lõik 4.4.4).

Maks

Harvadel juhtudel on teatatud healoomulistest maksakasvajatest kombineeritud suukaudsete kontratseptiivide kasutajatel. Üksikjuhtudel on nende kasvajate tõttu tekkinud eluohtlikud intra-abdominaalsed hemorraagiad. Diferentsiaaldiagnostikas tuleb arvestada võimaliku maksatumoriga, kui kombineeritud suukaudset kontratseptiivi kasutaval naisel esinevad tugev ülakõhuvalu, maksa suurenemine või kõhuõõnesisese verejooksu nähud.

Uuringud on näidanud suurenenud riski maksarakkude kartsinoomi tekkeks kombineeritud suukaudsete kontratseptiivide pikaajalisel kasutamisel; selline kasvaja esineb aga äärmiselt harva.

4.4.3.2 Muud seisundid

Hüpertensioon

Kombineeritud suukaudsete kontratseptiivide kasutamisel on teatatud hüpertensioonist, eriti naistel, kes on vanemad ja pikaajalistel kasutajatel. Uuringud on näidanud, et hüpertensiooni esinemissagedus

suureneb koos progestageenkomponendi sisaldusega. Naistele, kellel on anamneesis hüpertensiooniga seonduvaid haigusi või teatud neeruhaigusi, tuleb soovitada, et nad kasutaksid teisi rasestumisvastaseid meetodeid (vt lõigud 4.3, 4.4.1 ja 4.4.2).

Kloasmid

Mõnikord võib esineda kloasme, seda eriti neil naistel, kellel on anamneesis *chloasma gravidarum*. Kloasmiide kalduvusega naistel on kombineeritud suukaudsete kontratseptiivide kasutamise ajal soovitatav vältida otsest päikesevalgust või ultraviolettkiirgust.

Päriilik angioödeem

Päriiliku angioödeemiga naistel võib eksogeenne östrogeen põhjustada või ägestada angioödeemi sümptomeid.

Psühhiaatrilised häired

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.

Ebaregulaarsed veritsused

Kombineeritud suukaudsete kontratseptiivide kasutajatel on täheldatud läbimurdeveritsusi või määrimisi, seda eeskätt esimestel ravikuudel. Sel põhjusel on selliste vaheveritsuste diagnostika põhjendatud alles pärast ligikaudu kolmekuulist kohanemisperioodi. Seejuures võib määravaks osutuda progestageeni tüüp ja annus. Persisteeriva või korduva ebaregulaarsuse veritsuse tekkimisel pärast eelnevaid regulaarseid tsükleid tuleb kaaluda mittehormonaalseid põhjuseid ning, nagu igasuguse ebatavalise vaginaalse veritsuse puhul, rakendada piisavaid diagnostikameetmeid, et välistada maliigne haigus ning rasedus. Kui mõlemad on välistatud, võib jätkata Diener'i kasutamist või üle minna teisele hormonaalsele kontratseptiivile. Menstruatsioonide vaheajal esinevad veritsemised võivad viidata rasestumisvastase toime vähenemisele (vt lõigud 4.2 ja 4.5).

Mõnedel kasutajatel ei pruugi tabletivabal perioodil menstruatsioonilaadset veritsust esineda. Juhul kui enne menstruatsioonilaadse veritsuse esmakordset ärajäämist ei ole Diener'it võetud vastavalt lõigus 4.2.1 kirjeldatule või kui menstruatsioonilaadset veritsust ei esine kahe järjestikuse tsükli jooksul, tuleb enne ravi jätkamist välistada rasedus.

Pärast hormonaalsete kontratseptiivide kasutamise lõpetamist võib minna veidi aega, enne kui normaalne tsükkel taastub.

ALAT aktiivsuse suurenemine

Kliinilistes uuringutes C-hepatiidi viirusinfektsiooniga patsientidel, keda raviti ombitasviiri/paritapreviir/ritonaviiri ja dasabuviiri sisaldavate ravimitega koos ribaviriiniga või ilma, esines transaminaaside (ALAT) aktiivsuse suurenemist rohkem kui viis korda üle normvahemiku ülemise piiri (*upper limit of normal*, ULN) oluliselt sagedamini naistel, kes kasutasid etüüülöstradioli sisaldavaid ravimeid, nagu kombineeritud hormonaalsed kontratseptiivid (KHK-d) (vt lõigud 4.3 ja 4.5).

4.4.3.3 Efektiivsuse vähenemine

Diener'i kontratseptiivne efektiivsus võib väheneda:

- kui pill jäi võtmata (vt lõik 4.2.4);
- oksendamise või kõhulahtisuse korral (vt lõik 4.2.5);
- kui samal ajal kasutatakse teatud teisi ravimeid (vt lõik 4.5).

Kui kombineeritud suukaudseid kontratseptiive kasutatakse samal ajal naistepunaürdiga (*Hypericum perforatum*), on soovitatav kasutada lisaks täiendavat mittehormonaalset rasestumisvastast meetodit (vt lõik 4.5).

4.4.4 Meditsiiniline läbivaatus/konsultatsioon

Enne kombineeritud suukaudse kontratseptiivi kasutamise alustamist või taasalustamist tuleb patsiendilt võtta täielik meditsiiniline anamnees (sh perekonna anamnees). Vastunäidustustest (lõik 4.3) ja hoiatustest (lõik 4.4) lähtuvalt tuleb mõõta vererõhku ja teostada meditsiiniline läbivaatus. Oluline on juhtida naise tähelepanu venoosse ja arteriaalse tromboosiga seotud teabele, sh Diener'i riskile võrreldes teiste KHK-dega, VTE ja ATE sümptomitele, teadaolevatele riskifaktoritele ja sellele, mida teha tromboosikahtluse korral.

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

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

4.5 **Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed**

Märkus: Võimalike koostoimete kindlakstegemiseks tuleb lugeda samaaegselt manustatavate ravimite omaduste kokkuvõtteid.

Teiste ravimite mõju Diener'ile

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

Kuidas toimida

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

Lühiajaline ravi

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

Pikaajaline ravi

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

KSK'de kliirensit suurendavad ained (ensüümide induktsiooni tagajärjel väheneb KSK'de efektiivsus).

nt:

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

Ravimid, mis kiirendavad soolemotoorikat, nt metoklopramiid, võivad vähendada Diener'i kontsentratsiooni vereseerumis.

Ained, millel on erinevad toimed KSK'de kliirensile:

KSK'dega koosmanustamisel võivad mitmed HIV-proteaasi inhibiitorite ja mittenukleosiidsete 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 vastavate soovitude väljaselgitamiseks lugeda samaaegselt kasutatavate HIV/HCV-ravimite ravimi omaduste kokkuvõtteid. Igasuguse kahtluse korral tuleb

proteaasi inhibiitoreid või mittenukleosiidseid pöördtranskriptaasi inhibiitoreid kasutaval naisel kasutada lisaks barjäärimeetodit.

Järgmised toimeained võivad suurendada Diener'i koostisse kuuluvate suguhormoonide kontsentratsioone seerumis

- Toimeained, mis inhibeerivad etüüülöstradiooli sulfaatimist seedetrakti seinas, nt askorbiinhape või paratsetamool.
- Atorvastatiin (suurendab etüüülöstradiooli AUC-d 20% võrra).
- Toimeained, mis inhibeerivad maksa mikrosomaalseid ensüüme, nt imidasool-antimükootikumid (nt flukonasool), indinaviir ja troleandomütsiin.

Diener'i koostisse kuuluvad suguhormoonid võivad mõjutada teiste toimeainete metabolismi

- Maksa mikrosomaalsete ensüümide inhibeerimine põhjustab toimeainete kontsentratsioonide suurenemist seerumis - nt diasepaam (ja mõned teised bensodiasepiinid), tsüklosporiin, teofülliin ja glükokortikoidid.
- Glükuroniseerimise indutseerimine maksas, mis põhjustab seerumi kontsentratsioonide vähenemist - nt klofibraat, paratsetamool, morfiin, lorasepaam (ja mõned teised bensodiasepiinid) ja lamotrigiin.

In vitro uuringutes on näidatud, et dienogest asjakohastes kontsentratsioonides ei inhibeeri tsütokroom P450 ensüüme, nii et sellesuunalisi koostoimeid teiste ravimitega ei ole oodata.

Et ravim mõjutab glükoositalerantsust, on võimalik, et muutub patsiendi vajadus insuliini või suukaudsete hüpoplükeemiliste toimeainete järele.

Farmakodünaamilised koostoimed

Samaaegne ravi ombitasviiri/paritapreviiri/ritonaviiri ja dasabuviiri sisaldavate ravimitega, koos ribaviriiniga või ilma, võib põhjustada ALAT sisalduse suurenemist (vt lõigud 4.3 ja 4.4). Seetõttu tuleb Diener'i kasutajad enne ravi alustamist nimetatud ravimite kombinatsiooniga üle viia alternatiivsele kontratseptiooni meetodile (nt ainult progestageeni sisaldavad kontratseptiivid või mittehormonaalsed meetodid). Diener'i kasutamist võib uuesti alustada 2 nädalat pärast eelnimetatud kombinatsioonravi lõpetamist.

Laboratoorsete analüüside tulemused

Kombineeritud suukaudsete kontratseptiivide kasutamine võib mõjutada teatud laboratoorsete analüüside tulemusi, sh maksa, kilpnäärme, neerupealiste ja neerufunktsiooni biokeemilisi parameetreid, (kandja)valkude tasemeid plasmas (nt kortikosteroidide siduv globuliin) ning lipiidide/liporoteiinide fraktsioone, süsivesikute ainevahetuse parameetrid ja hüübimise ning fibrinolüüsi näitajad. Muutused jäävad üldiselt laboratoorsete analüüside normi piiridesse.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Diener'it ei tohi kasutada raseduse ajal.

Enne ravimi kasutamise alustamist tuleb välistada rasedus. Kui naine rasestub ravimi kasutamise ajal, tuleb ravim kohe ära jätta.

Epidemioloogilised andmed ei näita, et lastel, kelle emad kasutasid enne rasestumist suukaudseid kontratseptiive, oleks kaasasündinud väärarengute risk tavapärasest suurem. Enamikus värskematest epidemioloogilistest uuringutest ei ole leitud ka mingeid teratogeenseid toimeid, kui ravimit võeti tahtmatult raseduse algfaasis. Diener'iga ei ole selliseid uuringuid läbi viidud.

Diener'i kasutamise kohta raseduse ajal on liiga vähe andmeid, et teha mingeid järeldusi Diener'i võimalike negatiivsete mõjude kohta rasedusele ja loote/vastsündinu tervisele. Siiani puuduvad asjakohased epidemioloogilised andmed.

Loomkatsetes on täheldatud kõrvaltoimeid gestatsiooni ja laktatsiooni perioodil (vt lõik 5.3). Loomkatsete andmetele tuginedes ei saa välistada toimeainete kahjulikku hormonaalset mõju. Üldine kogemus suukaudsete kontratseptiivide koostisse kuuluvate kombineeritud komponentide kasutamisega raseduse ajal ei ole siiski näidanud mingit kahjulikku toimet inimesele.

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

Imetamine

Diener'it ei tohi kasutada imetamise ajal, sest see võib vähendada rinnapiima produktsiooni ning toimeaine võib väikestes kogustes erituda rinnapiima. Kui võimalik, tuleb lapse täieliku võõrutamiseni rinnast kasutada mittehormonaalset rasestumisvastast meetodit.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Diener ei mõjuta autojuhtimise või masinate käsitsemise võimet.

4.8 Kõrvaltoimed

Tõsised kõrvaltoimed kasutajatel, vt lõik 4.4.

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

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

Kliinilistes uuringutes (N = 4942), milles Diener'it kasutati suukaudse kontratseptiivina ja mööduka akne raviks, tekkinud kõrvaltoimete esinemissagedused on kokku võetud järgnevas tabelis.

Allpool loetletud võimalike kõrvaltoimete esinemissagedused on defineeritud järgnevalt:

Väga sage ($\geq 1/10$)

Sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$)

Aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$)

Harv ($\geq 1/10\ 000$ kuni $< 1/1000$)

Väga harv ($< 1/10\ 000$)

Teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel)

Igas esinemissageduste rühmas on kõrvaltoimed esitatud tõsiduse vähenemise järjekorras.

Organsüsteemi klass (MedDRA v. 12.0)	Sage	Aeg-ajalt	Harv	Teadmata
Infektsioonid ja infestatsioonid		Vaginiit/vulvovaginiit, vaginaalne kandidiaas või vulvovaginaalsele pärmseene infektsioonile viitavad nähud	Salpingo-ooforiit, kuseteede infektsioonid, tsüstiit, mastiit, tservitsiit, seeninfektsioonid e kandidiaas, labiaalne herpes, gripp, bronhiit, sinusiit, ülemiste hingamisteede infektsioonid, viirusinfektsioonid	
Hea-, pahaloomulised ja täpsustamata kasvaja (sealhulgas tsüstid ja			Emaka leiomüoom, rinnanäärme lipoom	

polüübid)				
Vere ja lümfisüsteemi häired			Aneemia	
Immuunsüsteemi häired			Ülitundlikkus	
Endokriinsüsteemi häired			Virilism	
Ainevahetus- ja toitumishäired		Söögiisu suurenemine	Isutus	
Pstühhiaatrilised häired		Depressiivne meeleolu	Depressioon, vaimse tervise häired, unetus, unehäired, agressiivsed reaktsioonid	Meeleolu muutused, libiido vähenemine, libiido suurenemine
Närvisüsteemi häired	Peavalud	Migreen, pearinglus	Isheemiline insult ja tserebrovaskulaarsed häired, düstoonia	
Silma kahjustused			Kuivsilmsus, silma ärritus, ostsillopsia, nägemise halvenemine	Kontaktläätsede talumatus
Kõrva ja labürindi kahjustused			Äkki tekkinud kuulmiskadu, tinnitus, peapööritus, kuulmiskahjustus	
Südame häired			Kardiovaskulaarsed häired, tahhükardia ¹	
Vaskulaarsed häired		Hüpotensioon, hüpertensioon	Tromboflebiit, VTE või ATE/kopsuemboolia, diastoolne hüpertensioon, ortostaatiline hüpotensioon, nahaõhetus, veenivarikoos, veenikahjustused, veenide valu	
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired			Astma, hüperventilatsioon	
Seedetrakti häired		Kõhuvalu ² , iiveldus, oksendamine, kõhulahtisus	Gastriit, enteriit, düspepsia	
Naha ja nahaaluskoe kahjustused		Akne, alopeetsia, lööve ³ , kihelus ⁴	Allergiline dermatiit, atoopiline dermatiit/ ekseem, ekseem, psoriaas, hüperhidroos, kloasmid, naha värvuse muutused/ hüperpigmentatsioon, seborröa, kõõm, hirsutism, nahalesioonid, nahareaktsioonid, apelsinikoore-nahk, nahaneevus	Urtikaaria, nodoosne erüteem, multiformne erüteem
Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused			Seljavalu, lihas-skeleti vaevused, müalgia, valu jäsemetes	
Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired	Rindade valu ⁵	Ebaregulaarne menstruaalveritus ⁶ , metrorraagia ⁷ , rindade suurenemine ⁸ , rindade turse, düsmenorröa, eritis tupest, munasarjatsüstid, valu vaagnapiirkonnas	Emakakaela düsplaasia, emakamanuste tsüstid, emakamanuste valu, rinnanäärme tsüst, fibrotsüstiline rinnanäärme haigus, düspareuunia, galaktorröa, menstruaaltsükli häired	Eritis rinnanäärmest

Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid		Väsimus ⁹	Valu rinnus, perifeersed tursed, gripilaadsed haigused, põletik, pürektsia, ärrituvus	Vedelikupeetus
Uuringud		Kehakaalu muutused ¹⁰	Veres triglütseriidide sisalduse suurenemine, hüperkolesteroleemia	
Kaasasündinud, perekondlikud ja geneetilised häired			Asümptomaatiline lisarinnanäärre	

¹ Sh südame löögisageduse suurenemine

² Sh üla- ja alakõhuvalu, ebamugavustunne kõhus, kõhupuhitus

³ Sh makulaarne lööve

⁴ Sh generaliseerunud pruritus

⁵ Sh rinnanäärme sümptomid ja rindade hellus

⁶ Sh menorraagia, hüpomenorröa, oligomenorröa ja amenorröa

⁷ Hõlmab vaginaalset hemorraagiat ja metrorraagiat

⁸ Sh rindade suurenemine/turse

⁹ Sh astenia ja halb enesetunne

¹⁰ Sh kehakaalu suurenemine, vähenemine ja kõikumine

Loetelus on teatud kõrvaltoimete kirjeldamiseks kasutatud selleks kõige paremini sobivaid MedDRA termineid (versioon 12.0). Sünonüümid või sarnased seisundid on loetelust välja jäetud, kuid nendega tuleb siiski arvestada. KSK-de kasutajatel on esinenud järgmisi tõsiseid kõrvaltoimeid, mida on käsitletud lõigus 4.4:

- Venoossed trombemboolsed haigused
- Arteriaalsed trombemboolsed haigused
- Tserebrovaskulaarsed sündmused
- Hüpertensioon
- Hüpertriglütserideemia
- Glükoosi tolerantsuse modifitseerumine või koormav mõju perifeersele insuliinresistentsusele
- Maksakasvajad (hea- ja pahaloomulised)
- Maksafunktsiooni kahjustus
- Kloasmid
- Päriliku angioödeemiga naistel võivad eksogeensed östrogeenid vallandada või tugevdada angioödeemi sümptomeid
- Haigused, mille esinemise või halvenemise seos KSK kasutamisega ei ole kindlaks tehtud: ikterus ja/või kihelus koos kolestaasiga; sapikivide moodustumine; porfüüria, süsteemne erütematoosne luupus, hemolüütilis-ureemiline sündroom, Sydenhami korea, gestatsioonih herpes, kuulmiskaoga seotud otoskleroos, Crohni tõbi, haavandiline koliit, emakakaela vähk.

Suukaudsete kontratseptiivide kasutajate seas diagnoositakse rinnanäärmevähki sagedamini. Et rinnanäärmevähki esineb alla 40-aastastel naistel harva, siis on lisajuhtude arv võrreldes üldise riskiga väike. Põhjuslik seos KSK kasutamisega ei ole teada. Rohkem teavet vt lõigud 4.3 ja 4.4.

Koostoimed

Suukaudsete kontratseptiivide ja teiste ravimite (ensüümide indutseerijad) koostoimete tulemusel võib tekkida tsüklilist 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

Kombineeritud suukaudsete kontratseptiivide üleannustamise sümptomiteks lastel ja täiskasvanutel võivad olla: iiveldus, oksendamine, rindade hellus, pearinglus, kõhuvalu, unisus/väsimus; naistel ja tüdrukutel võib esineda veritsus tupest. Spetsiifilist antidooti ei ole. Ravi on sümptomaatiline.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: Gestageenide ja östrogeenide fikseeritud kombinatsioonid, ATC-kood: G03AA

Diener on efektiivne, antiandrogense komponenti sisaldav suukaudne rasestumisvastane vahend, mis sisaldab östrogeeni etüüülöstradiool ja progestageeni dienogest.

Diener'i rasestumisvastane toime põhineb erinevate tegurite kombineeritud koostoimel, millest kõige tähtsamad on ovulatsiooni pärssimine ja vaginaalse sekretsiooni muutused.

Etüüülöstradiooli ja dienogesti antiandrogense toime aluseks on muu hulgas androgeenide kontsentratsiooni vähenemine seerumis. Diener'i mitmekeskses uuringus tõestati kerge kuni mõõduka akne oluline paranemine, samuti on tõestatud positiivne mõju seborröa sümptomitele.

Etüüülöstradiool

Etüüülöstradiool on tugev sünteetiline östrogeen, mis on efektiivne suukaudsel manustamisel. Sarnaselt loomuliku östradiooliga on ka etüüülöstradioolil naissuguelunditele proliferatiivne toime. See stimuleerib emakakaela lima tootmist, samal ajal vähendades selle viskoossust ja suurendades selle fibroossust. Etüüülöstradiool stimuleerib laktiferoosjuhade kasvu ja pärsib piimaproduksiooni. Etüüülöstradiool stimuleerib ekstratsellulaarse vedeliku peetust. Etüüülöstradiool mõjutab lipiidide ja süsivesikute ainevahetuse parameetreid, hemostaasi, reniin-angiotensiin-aldosterooni süsteemi ja seerumi siduvaid proteiine.

Dienogest

Dienogest on 19-nortestosterooni derivaat, millel on *in vitro* progesterooni retseptorite suhtes 10...30 korda väiksem afiinsus võrreldes teiste sünteetiliste progestageenidega. *In vivo* loomkatsete andmetel on dienogestil tugev progestageenne toime ja antiandrogenne toime. *In vivo* ei ole dienogestil olulist androgenset, mineralokortikoidset ega glükokortikoidset aktiivsust.

Üksi manustatuna pärsib dienogest ovulatsiooni annuses 1 mg ööpäevas.

5.2 Farmakokineetilised omadused

- Etüüülöstradiool

Imendumine

Pärast suukaudset manustamist imendub etüüülöstradiool kiiresti ja täielikult. Maksimaalne kontsentratsioon seerumis, ligikaudu 67 pikogrammi/ml, saabub ligikaudu 1,5 kuni 4 tundi pärast Diener'i tableti võtmist.

Imendumise ja esmase maksapassaaži metabolismi ajal toimub etüüülöstradiooli ulatuslik metabolism, mille tulemusena keskmine suukaudne biosaadavus on ligikaudu 44%.

Jaotumine

Etüüülöstradiooli seondumine seerumi valkudele on väljendunud (ligikaudu 98%), ent mittespetsiifiline ning indutseerib seerumis suguhormoone siduva globuliini (*sexual hormone binding globulin*, SHBG) sisalduse suurenemist. Etüüülöstradiooli absoluutne jaotusmaht on 2,8 kuni 8,6 l/kg.

Biotransformatsioon

Etinüülöstradiool elimineerub presüsteemse konjugatsiooni kaudu peensoole limaskestas ja maksas. Etinüülöstradiooli esmane metabolism toimub läbi aromaatses hüdrosülatsiooni; selle käigus moodustub erinevaid hüdrosüleeritud ja metüleeritud metaboliite, mis on seerumis määratavad nii vabade metaboliitide kui ka glükuroniidide ja sulfaatide konjugaatidena. Etinüülöstradiool allub enterohepaatilisele ringele.

Eritumine

Etinüülöstradiooli seerumitase alaneb kahefaasiliselt, mida iseloomustavad poolväärtusajad on ligikaudu 1 tund ja 10...20 tundi.

Etinüülöstradiool ei eritu muutumatul kujul. Metaboliidid erituvad uriini ja sapiga vahekorras 4:6.

- Dienogest

Imendumine

Suukaudsel manustamisel imendub dienogest kiiresti ja peaaegu täielikult. Maksimaalne kontsentratsioon seerumis, mis on 51 nanogrammi/ml, saavutatakse ligikaudu 2,5 tundi pärast ühe Diener'i tableti ühekordset manustamist. Kombinatsioonis etinüülöstradiooliga on dienogesti biosaadavuseks määratud ligikaudu 96%.

Jaotumine

Dienogest seondub seerumi albumiinile, kuid see ei seonu suguhormooni siduvale globuliinile (SHBG) ega kortikoide siduvale globuliinile (*corticosteroid-binding globulin*, CBG). Ligikaudu 10% kogu seerumi kontsentratsioonist esineb vaba steroidina. 90% on mittespetsiifiliselt seondunud albumiinile. Dienogesti näiv jaotusmaht on 37...45 liitrit.

Biotransformatsioon

Dienogest degradeerub peamiselt hüdrosüülimise ja konjugeerimise teel ning selle tulemusena moodustuvad endokrinoloogiliselt suuresti mitteaktiivsed metaboliidid. Need metaboliidid erituvad plasmast kiiresti, nii et plasmast ei ole leitud ühtki essentsiaalset metaboliiti peale dienogesti muutumatul kujul. Totaalne kliirens (Cl/F) pärast ühekordse annuse manustamist on 3,6 l/h.

Eritumine

Dienogesti tase seerumis alaneb poolväärtusajaga, mis on ligikaudu 9 tundi. Ainult ebaoluline kogus dienogesti eritub neerude kaudu muutumatul kujul. Pärast dienogesti suukaudset manustamist annuses 0,1 mg/kg kehakaalu kohta on renaalse vs fekaalse eritumise suhe 3,2. 6 päeva jooksul eritub ligikaudu 86% manustatud annusest, millest enamuse ehk 42% eritub esimese 24 tunni jooksul uriiniga.

Püsikontsentratsioon

SHBG tase ei mõjuta dienogesti farmakokineetikat. Igapäevase manustamise korral suureneb dienogesti tase seerumis ligikaudu 1,5 korda, saavutades püsikontsentratsiooni 4-päevase manustamise järel.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Etinüülöstradiooli toksilisuse profiil on hästi teada.

Et liikidevahelised erinevused on märkimisväärsed, siis on östrogeeni loomkatsete tulemuste ennustusväärtus inimestel kasutamise korral üsna piiratud.

Laboriloomadel on etinüülöstradiooli puhul tõestatud embrüoletaalne toime juba suhteliselt väikeste annuste kasutamisel; on täheldatud urogenitaaltrakti väärarenguid ja isaste loodete feminiseerumist.

Reproduktsioonitoksilisuse uuringutes dienogestiga täheldati tüüpilisi progestageeni toimeid, nt implantatsioonieelse ja -järgse tiinuse katkemise sagenemine, pikenenud gestatsiooniaeg ja järglaskonna neonataalse suremuse suurenemine. Suurte dienogesti annuste manustamine tiinuse lõpus ja laktatsiooniperioodil mõjutas järglaskonna viljakust.

Prekliinilised toksilisuse andmed, mis on saadud tavapärase korduva manustamise, genotoksilisuse ja kartsinogeensuse uuringutes, ei ole näidanud mingeid spetsiifilisi riske inimestele, välja arvatud teave, mida on juba käsitletud käesoleva ravimi omaduste kokkuvõtte teistes lõikudes ning mis kehtib üldiselt suukaudsete rasestumisvastaste vahendite koostisosade sissevõtmisel.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Tableti sisu:

Laktoosmonohüdraat

Magneesiumstearaat

Maisitärklis

Povidoon K-30

Tableti kate:

Hüpromelloos 2910

Makrogool 400

Titaandioksiid (E171)

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata

6.3 Kõlblikkusaeg

3 aastat

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida temperatuuril kuni 30°C.

Hoida blister välispakendis, valguse eest kaitstult.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

PVC/PVDC/alumiinium blister, pakendi suurused: 21 ja 3x21 ja 6x21 õhukese polümeerikattega tabletti.

Blisterpakendid võivad olla blistrihoidjas.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks

Erinõuded puuduvad.

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

PharmaSwiss Česká republika s.r.o.

Jankovcova 1569/2c

170 00 Praha 7

Tšehhi Vabariik

8. MÜÜGILOA NUMBER

843614

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 29.04.2014

Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 26.04.2019

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

aprill 2019