

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

SIBILLA PLUS, 2 mg/0,03 mg õhukese polümeerikattega tabletid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

21 valget või peaaegu valget (*toimeainega*) õhukese polümeerikattega tabletti:
Iga õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 2 mg dienogesti ja 0,03 mg etüüülöstradioli.

INN. *Dienogestum, ethinylestradiolum.*

Teadaolevat toimet omav abiaine

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 45,28 mg laktoosi (laktoosmonohüdraadina).

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

Teadaolevat toimet omavad abiained

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 37,26 mg laktoosi.

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 0,003 mg päikeseloojangukollast FCF alumiiniumlakki (E110).

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Õhukese polümeerikattega tablett.

Toimeainega tabletid on valged või peaaegu valged, ümmargused, kaksikkumerad õhukese polümeerikattega tabletid, mille diameeter on ligikaudu 5,5 mm.

Ühel küljel on märgistus "G53", teine külj on ilma märgistuseta.

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

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.

SIBILLA PLUS'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

Manustamisviis

Suukaudne.

Annustamine

Kuidas SIBILLA PLUS'i võtta

Nii hormonaalseks raseduse vältimiseks kui ka mõõduka akne raviks tuleb SIBILLA PLUS'i võtta nii nagu allpool kirjeldatud. Rasestumisvastase efektiivsuse säilitamiseks tuleb arvesse võtta teavet lõigus "Mida teha, kui tablett jäi võtmata".

Võtta tuleb üks tablett päevas 28. järjestikusel päeval. Tablette tuleb võtta iga päev umbkaudu samal ajal blisterpakendil näidatud järjekorras, vajadusel manustada vähese vedelikuga. Iga järgmist pakendit alustatakse päeval, mis järgneb eelmise pakendi viimase tableti võtmise päevale. Menstruatsioonitaoline veritsus algab tavaliselt 2...3 päeva pärast platseebotablettide võtmise alustamist ja ei pruugi olla lõppenud enne uue pakendi alustamist.

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

SIBILLA PLUS tablettidega alustamine

Hormonaalseid rasestumisvastaseid preparaate ei ole varem (viimase kuu vältel) kasutatud:

Tablettide kasutamist peab alustama naise normaalse menstruaaltsükli esimesel päeval (st menstruaalverejooksu esimesel päeval).

Üleminekul teiselt kombineeritud suukaudselt kontratseptiivilt (KSK):

SIBILLA PLUS'i kasutamist tuleb eelistatult alustada varem kasutatud KHK viimase aktiivse tableti (viimase toimeainet sisaldava tableti) võtmisele järgneval päeval, kuid hiljemalt eelneva KSK tavapärasele tabletivaba perioodile või platseebotablettide perioodile järgneval päeval.

Üleminekul tuperõngalt või transdermaalselt plaastrilt:

SIBILLA PLUS'i kasutamist tuleb eelistatult alustada tuperõnga või plaastri ühe tsükli eemaldamise päeval, kuid mitte hiljem kui päeval, mil pidi toimuma järgmine paigaldamine.

Üleminekul ainult progestageeni sisaldavalt meetodilt (minipill, süst, implantaat) või progestageeni vabastavalt emakasiseselt vahendilt (ESV):

Kui eelnevalt on kasutatud minipilli, võib ülemineku teha ükskõik millisel nädalapäeval (üleminek implantaadilt või emakasiseselt süsteemilt tuleb teostada selle eemaldamise päeval; üleminek süstitavalt preparaadilt tuleb teostada päeval, mil peaks tehtama järgmine süst). Kõigil neil juhtudel on vajalik kasutada esimesel 7-l tabletivõtmise päeval lisaks ka rasestumisvastast barjäärimeetodit.

Pärast raseduse esimesel trimestril tehtud aborti:

SIBILLA PLUS'i kasutamist võib alustada kohe. Sellisel juhul ei ole vajadust täiendavate rasestumisvastaste meetodite järele.

Pärast sünnitust või teisel trimestril tehtud aborti:

Naistel tuleb soovitada alustada SIBILLA PLUS'i võtmist 21. kuni 28. päeval pärast sünnitust või teisel trimestril tehtud aborti. Kui alustatakse hiljem, peab naine esimesel 7 päeval kasutama täiendavat barjäärimeetodit. Kui seksuaalvahekord on siiski toimunud, tuleb enne KSK-de võtmise alustamist välistada rasedus või oodata ära esimene menstruatsioon.

Imetavate naiste kohta vt lõik 4.6.

Mida teha, kui tablett jäi võtmata

Kui võtmata on jäänud blisteril viimased olevad rohelised tabletid (mis on platseebotabletid), võib jätta need tähelepanuta. Võtmata jäänud tabletid tuleb siiski ära visata, et mitte tahtmatult pikendada

platseebotablettide faasi. *Järgnevad nõuanded kehtivad ainult võtmata jäänud toimeainega valgete tablettide kohta:*

Kui tableti võtmise vahelejäämist märgatakse **12 tunni jooksul** pärast tavapäraselt tableti võtmise aega, tuleb tablett võtta otsekohe. Kõik järgnevad tabletid tuleb võtta tavapärasel aegadel. Sellisel juhul ei ole rasestumisvastane toime nõrgenenud.

Kui tableti võtmise ajast on möödunud **rohkem kui 12 tundi**, ei ole võimalik tagada täielikku rasestumisvastast kaitset. Vahelejäanud tablettide korral on vaja järgida kahte järgmist põhireeglit:

1. Tablettide võtmist ei tohi mitte kunagi katkestada kauemaks kui 7 päevaks
2. 7-päevane katkestamata tabletivõtmine on vajalik selleks, et saavutada piisav rasestumisvastane toime ehk hüpotaalamuse-hüpofüüsi-munasarja telje piisav supressioon.

Selle järgi võib igapäevases praktikas anda järgnevat nõu:

1. nädal

Viimane võtmata jäänud tablett tuleb võtta niipea, kui võimalik, isegi kui see tähendab, et samal ajal tuleb võtta kaks tabletti. Seejärel peab tablettide võtmine jätkuma tavapärasel ajal. Järgneva 7 päeva jooksul tuleb kasutada täiendavat barjäärimeetodit (nt kondoom). Kui eelnenud 7 päeva jooksul on aset leidnud seksuaalvahekord, tuleb arvestada võimaliku rasedusega. Mida rohkem tablette on võtmata jäänud ja mida lähemale jääb see regulaarsele platseebotablettide faasile, seda suurem on rasestumise risk.

2. nädal

Viimane võtmata jäänud tablett tuleb võtta niipea, kui võimalik, isegi kui see tähendab, et samal ajal tuleb võtta kaks tabletti. Seejärel peab tablettide võtmine jätkuma tavapärasel ajal. Eeldusel, et enne esimest võtmata jäänud tabletti on 7 päeva jooksul tablette korralikult võetud, puudub vajadus täiendavate rasestumisvastaste meetodite järele. Juhul, kui see ei ole nii või võtmata on jäänud rohkem kui 1 tablett, tuleb soovitada järgneva 7 päeva jooksul kasutada täiendavaid kaitsevahendeid.

3. nädal

Läheneva 7-päevase platseebotablettide faasi tõttu ei ole enam võimalik tagada täielikku rasestumisvastast kaitset. Reguleerides manustamise graafikut, saab aga rasestumisvastase toime nõrgenemist vältida.

Kui kasutada ühte kahest järgnevast nõuandest, ei teki vajadust täiendavate rasestumisvastaste meetmete järele, eeldades, et eelnevad 7 päeva enne tableti vahelejätmist on tablette korralikult võetud. Kui see aga nii ei ole, tuleb järgida esimest võimalust ja kasutada lisaks täiendavaid kaitsevahendeid järgmise 7 päeva jooksul.

1. Kasutaja peab võtma viimase võtmata jäänud tableti niipea kui võimalik, isegi kui see tähendab, et samal ajal tuleb võtta kaks tabletti. Seejärel tuleb tablettide võtmist jätkata tavapärasel ajal, kuni kõik toimeainega tabletid on ära kasutatud. 7 rohelist platseebotabletti tuleb minema visata. Kohe tuleb alustada järgmise blisterpakendiga. Tõenäoliselt ei esine kasutajal menstruatsioonitaolist vereeritust enne, kui teise pakendi toimeainega tabletid on lõpuni kasutatud, kuid tal võib tablettide võtmise ajal esineda määrimist või läbimurdeveritsust.
2. Naisele võib ka soovitada lõpetada käesolevast blisterpakendist toimeainega tablettide võtmine. Seejärel peab ta võtma kuni 7 päeva jooksul rohelisi platseebotablette, arvestades sisse ka päevad, mil tabletid jäid võtmata ning seejärel jätkama järgmise blisterpakendiga.

Kui tablettide võtmine on vahele jäänud ning seejärel ei ole platseebotablettide faasis esinenud menstruatsioonilaadset vereeritust, tuleb arvestada raseduse võimalusega.

Nõuanded seedetrakti häirete puhul

Raskekujuliste seedetrakti häirete korral ei pruugi toimeainete imendumine olla täielik ja seetõttu tuleb võtta kasutusele täiendavad rasestumisvastased meetmed. Kui oksendamine toimub 3...4 tunni jooksul pärast aktiivse toimeainega tableti sissevõtmist, tuleb uus toimeainega tablett võtta niipea kui

võimalik. Kui möödunud on rohkem kui 12 tundi, tuleb kasutada ununenud tablettide puhuks antud soovitusi, nagu kirjeldatud lõigus 4.2. Kui naine ei soovi oma senist tabletivõtmise graafikut muuta, peab ta võtma lisatableti/lisatabletid teisest blisterpakendist.

Menstruatsioonilaadse vereerituse edasi lükkamine

Menstruatsiooni edasilükkamiseks peab naine jätkama SIBILLA PLUS'i uue blisterpakendiga ilma käesolevast pakendist platseebotablette võtmata. Tsükli võib pikendada vastavalt soovile, kuni teise pakendi toimeainega tabletid saavad otsa. Tsükli pikendamise ajal võib naisel esineda läbimurdeveritsust või määriivat veritsust. SIBILLA PLUS'i regulaarset võtmist jätkatakse seejärel pärast platseebotablettide faasi.

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

Eripopulatsioonid

Lapsed

SIBILLA PLUS on näidustatud ainult pärast menstruatsioonide algust.

Eakad

Ei ole asjakohane. SIBILLA PLUS ei ole näidustatud pärast menopausi.

Maksakahjustus

SIBILLA PLUS on vastunäidustatud raskete maksafunktsiooni häiretega naistele (vt lõik 4.3).

Neerukahjustus

SIBILLA PLUS'i kasutamist neerufunktsiooni kahjustusega patsientidel ei ole uuritud. Olemasolevad andmed ei viita ravi muutmise vajadusele selles patsientide populatsioonis.

4.3 Vastunäidustused

Allpool loetletud seisundite esinemise korral ei tohi kombineeritud hormonaalseid kontratseptiive (KHK) kasutada.

Kui mõni neist seisunditest ilmneb esimest korda KHK-de võtmise ajal, tuleb ravimi võtmine otsekohe katkestada.

- 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 möödunud isheemiline atakk).
 - o Teadaolev pärilik või omandatud eelsoodumus arteriaalse trombemboolia tekkeks, nt hüperhomotsüsteineemia ja fosfolipiidivastased antikehad (kardioliipiinivastased antikehad, luupusantikoagulant).

- Varem esinenud koldeliste neuroloogiliste sümptomitega migreen.
- Kõrge risk arteriaalse tromboosiga tekkeks mitme riskifaktori esinemise tõttu (vt lõik 4.4) või kui esineb üks tõsine riskifaktor, näiteks:
 - vaskulaarsete sümptomitega suhkurtõbi;
 - raske hüpertensioon;
 - raske düslipoproteineemia.
- Pankreatiit või selle esinemine anamneesis, kui see on seotud raskekujulise hüpertriglütserideemiaga.
- Raske maksahaigus käesolevalt või anamneesis, kuni maksafunktsiooni näitajad ei ole normaliseerunud.
- Maksakasvajad (hea- või pahaloomulised) käesolevalt või anamneesis.
- Teadaolevad või kahtlustatavad suguhormoonsõltuvad (nt suguelundite või rinnanäärmete) pahaloomulised protsessid.
- Diagnoosimata vaginaalne verejooks.
- Ülitundlikkus toimeainete või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes.

SIBILLA PLUS on vastunäidustatud samaaegsel kasutamisel koos ravimitega, mis sisaldavad ombitasviiri/paritapreviiri/ritonaviiri ja dasabuviiri või glekapreviiri/pibrentasviiri (vt lõigud 4.4 ja 4.5).

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Hoiatused

Mis tahes allpool nimetatud seisundi või riskifaktori esinemisel tuleb SIBILLA PLUS'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 SIBILLA PLUS'i kasutamine tuleb katkestada.

Tromboosi kahtluse või selle diagnoosi kinnitamise korral peab KHK kasutamise lõpetama. Antikoagulantravi (kumariinid) teratogeensuse tõttu tuleb alustada adekvaatset alternatiivset kontratseptsiooni.

Vereringehäired

Venoosse tromboosiga (VTE) risk

Mis tahes kombineeritud hormonaalse kontratseptiivi (KHK) kasutamine suurendab venoosse tromboosiga (VTE) tekkeriski võrreldes mittekasutamisega. **Levonorgestreeli, norgestimaati või noretisterooni sisaldavad ravimid on madalaima VTE tekkeriskiga. Teistel preparaatidel, nagu SIBILLA PLUS, võib riskitase olla kuni 1,6-kordne. Otsus mis tahes ravimi kasutamise kohta, mis ei ole madalaima VTE tekkeriskiga, tuleb teha alles pärast naisega nõu pidamist, veendumaks, et ta mõistab:**

- **SIBILLA PLUS'i kasutamise seotud VTE tekkeriski;**
- **seda, kuidas tema olemasolevad riskifaktorid seda riski mõjutavad ja**
- **seda, 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 µg etüüülöstradioli), ilmnis, et VTE tekkis ühe aasta jooksul ligikaudu 6...12 naisel 10 000-st.

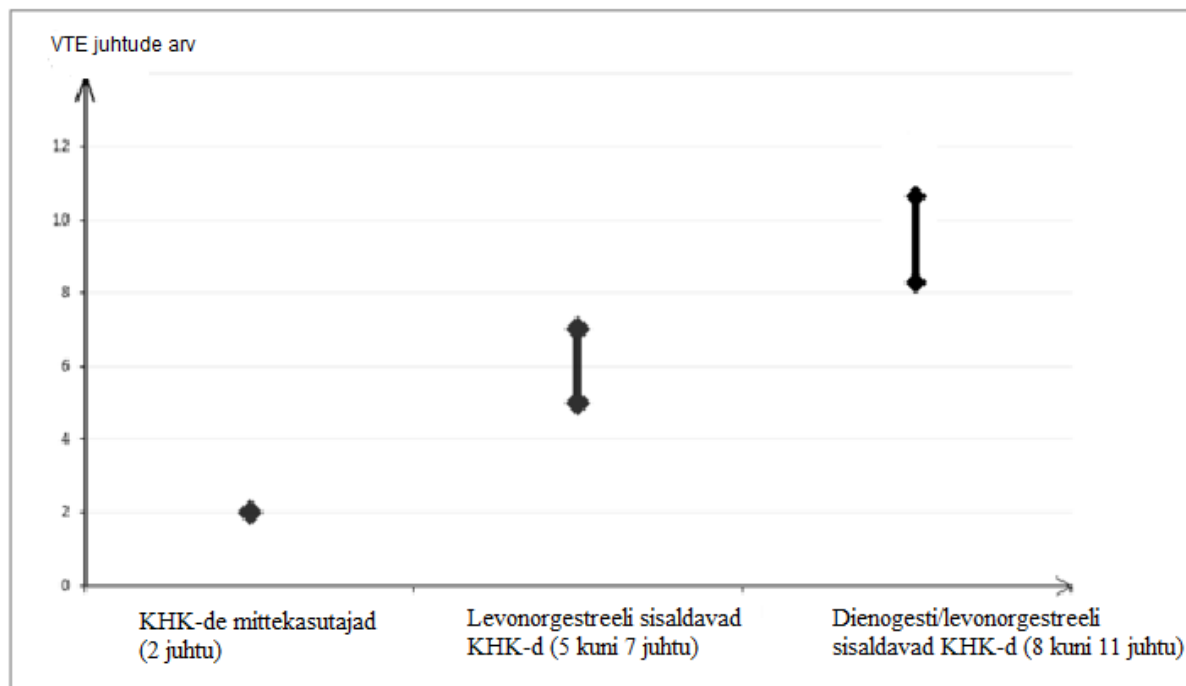
Hinnanguliselt tekib VTE ühe aasta jooksul kuuel¹ naisel 10 000-st naisest, kes kasutavad levonorgestreeli sisaldavat madalaannuselist KHK-d.

Hinnanguliselt tekib VTE ühe aasta jooksul 8...11-l² naisel 10 000-st naisest, kes kasutavad dienogesti ja etüüülöstradiooli sisaldavat KHK-d.

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

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

VTE juhtude arv 10 000 naise kohta ühes aastas



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

VTE riskifaktorid

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

SIBILLA PLUS 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).

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

² Meta-analüüsi andmetele põhinedes võib eeldada, et dienogesti ja etüüülöstradiooli kasutajatel on VTE tekkerisk vähesel määral kõrgem, võrreldes levonorgestreeli sisaldavate KHK-de kasutajatega (suhteline risk 1,57 võrrelduna näitajaga vahemikus 1,07 kuni 2,30).

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

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

Arvestada tuleb trombemboolia tekkeriski suurenemist raseduse ajal ja eriti 6 nädala vältel pärast sünnitust (teavet fertiilsuse, 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 köha, millega võib kaasneda veriköha;
- terav valu rindkeres;
- tugev peapööritus või pearinglus;
- kiire või ebakorrapärane südamerütm.

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

Veresoone sulgusele viitavad teised nähud võivad olla jäseme äkiline valu, paistetus ja kergelt sinine värvus.

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

Arteriaalse trombemboolia (ATE) risk

Epidemioloogilised uuringud on seostanud KHK-de kasutamist arteriaalse trombemboolia (müokardiinfarkt) või tserebrovaskulaarse haiguse (nt mööduv isheemiline atakk, insult) suurema tekkeriskiga. Arteriaalne trombemboolia võib lõppeda surmaga.

ATE riskifaktorid

Riskifaktoritega KHK-de kasutajatel suureneb arteriaalse trombemboolia tüsistuste või tserebrovaskulaarse haiguse risk veelgi (vt tabel). SIBILLA PLUS 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 jalgas, 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 (MI) 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.

Kasvajad

Mõnede epidemioloogiliste uuringute käigus on leitud, et KSK-de pikaajalisel kasutamisel suureneb emakakaelavähi tekkerisk, kuid siiani säilivad lahkarmumused nende leidude seostamisel seksuaalkäitumise ja muudest faktoritest tulenevate [nagu inimese papilloomiviiruse (*human papilloma virus*, HPV) esinemine] segavate mõjudega.

54 epidemioloogilise uuringu metaanalüüs näitas diagnoositud rinnanäärmevähi esinemise suhtelise riski vähest suurenemist (RR = 1,24) KSK-de kasutajate hulgas. Lisarisk taastub järk-järgult 10 aasta jooksul pärast KSK kasutamise lõpetamist vanusega seotud riskiks. Kuna rinnavähki esineb alla 40-aastastel naistel harva, on rinnavähi diagnoosimise hulk praeguste ja endiste KSK-de kasutajate hulgas väike, võrreldes üldise rinnavähi riskiga.

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

Pahaloormulised kasvajad võivad olla eluohtlikud või fataalsed.

Muud seisundid

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.

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

Kuigi paljudel KSK-sid kasutavatel naistel on täheldatud vähest vererõhu tõusu, on kliiniliselt märkimisväärset vererõhu tõusu esinenud harva. Kui KSK kasutamise ajal tekib siiski püsivalt kõrgenenud vererõhk, peab arst kaaluma KSK kasutamise lõpetamist ja hüpertensiooni ravi. Vajadusel võib KSK kasutamist jätkata, kui hüpertensioonivastase raviga saavutatakse normi piiresse jäävad vererõhu näitajad. Kui KSK kasutamisega eelnevalt esinenud hüpertensiooni taustal tekivad kestvalt tõusnud vererõhu näitajad või oluliselt tõusnud vererõhk ei allu hüpertensioonivastasele ravile, tuleb KSK kasutamine lõpetada.

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

Päriliku angioödeemiga naistel võib östrogeenide manustamine indutseerida või süvendada angioödeemi sümptomeid.

Ägedate või krooniliste maksafunktsiooni häirete puhul võib ilmneda vajadus KSK-de võtmise peatamiseks, kuni maksafunktsiooni näitajad on normaliseerunud. Kolestaatilise ikteruse ja/või

kolestaatilise sügeluse (mis on esinenud raseduse või varasema suguhormoonide kasutamise ajal) kordumise puhul tuleb KSK-de kasutamine katkestada.

Kuigi KSK-d võivad mõjutada perifeerset insuliini resistentsust ja glükoositaluvust, puuduvad tõendid, mis viitaksid vajadusele KSK-de väikseid annuseid (< 0,05 mg etünüülöstradiool) kasutataval diabeetilistel naistel ravirežiimi muuta. Siiski on vajalik diabeetilise naise hoolikas jälgimine, eriti KSK-de kasutamise varases staadiumis.

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

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

Meditsiiniline läbivaatus

Enne SIBILLA PLUS'i kasutamise alustamist või taasalustamist tuleb naiselt võtta täielik meditsiiniline anamnees (sh perekonna anamnees) ja välistada rasedus. Tuleb mõõta vererõhku ja teha meditsiiniline läbivaatus lähtuvalt vastunäidustustest (vt lõik 4.3) ja hoiatustest (vt lõik 4.4). Oluline on juhtida naise tähelepanu venoosse ja arteriaalse tromboosiga seotud teabele, sh SIBILLA PLUS 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 kehtivatel ravijuhistel 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.

Vähenenud efektiivsus

KSK-de tõhusus võib väheneda nt seoses võtmata jäänud tablettidega (vt lõik 4.2), seedetrakti häirete (vt lõik 4.2) korral või juhul, kui samaaegselt manustatakse teatud teisi ravimeid (vt lõik 4.5).

Ebaregulaarne veritsus

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

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

On võimalik, et mõnedel naistel ei pruugi platseebotablettide perioodil menstruaatsioonilaadset vereeritust esineda. Kui KSK-sid on võetud juhendi järgi, mida on kirjeldatud lõigus 4.2, on raseduse esinemine ebatõenäoline. Kui aga enne esimest ärajäänud veritsust ei ole tablette võetud vastavalt juhendile või on ära jäänud kaks veritsust, tuleb enne KSK-de võtmise jätkamist raseduse võimalus välistada.

ALAT aktiivsuse tõus

Kliiniliste uuringute käigus, kus C-hepatiidi viirusinfektsioone (HCV) raviti ombitasviiri/ paritapreviiri/ritonaviri ja dasabuviiri sisaldavate ravimitega koos ribaviriiniga või ilma, esines transaminaaside (ALAT) aktiivsuse tõusu rohkem kui 5 korda üle normi ülemise piiri (ULN) oluliselt sagedamini naistel, kes kasutasid etünüülöstradioli sisaldavaid ravimeid, nagu kombineeritud hormonaalsed kontratseptiivid (KHK-d). Samuti patsientidel, kes said ravi glekapreviiri/pibrentasviiriga, täheldati ALAT aktiivsuse tõusu naistel, kes kasutasid

etüinüülöstradioli sisaldavaid ravimeid, nagu KHK-d (vt lõigud 4.3 ja 4.5).

Abiained

See ravimpreparaat sisaldab 45,28 mg laktoosi (laktoosmonohüdraadina) ühes toimeainega õhukese polümeerikattega tableti ja 37,26 mg laktoosi ühes õhukese polümeerikattega platseebotableti. Harvaesineva päriliku galaktoositalumatusega, täieliku laktaasipuudulikkusega või glükoos-galaktoosi malabsorptsiooniga patsiendid ei tohi seda ravimit kasutada.

See ravimpreparaat sisaldab 0,003 mg päikeseloojangukollast FCF alumiiniumlakki (E110), mis võib põhjustada allergilisi reaktsioone.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

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

Farmakodünaamilised koostoimed

Samaaegne kasutamine koos ombitasviiri/paritapreviiri/ritonaviiri ja dasabuviiri sisaldavate ravimitega koos ribaviriiniga või ilma, või glekapreviiri/pibrentasviiriga võib suurendada transaminaaside (ALAT) aktiivsuse suurenemise riski (vt lõigud 4.3 ja 4.4). Seega peavad SIBILLA PLUS'i kasutajad enne mõne seda kombinatsiooni sisaldava raviskeemi alustamist minema üle mõne muu alternatiivse rasestumisvastase vahendi (nt ainult progestageeni sisaldav rasestumisvastane vahend või mittehormonaalne meetod) kasutamisele. SIBILLA PLUS'i võtmist võib alustada uuesti 2 nädalat pärast seda kombinatsiooni sisaldava raviskeemi lõpetamist.

Farmakokineetilised koostoimed

Teiste ravimite toimed SIBILLA PLUS'ile

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

Ravi

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

Lühiajaline ravi

Naised, kes saavad ravi maksaensüüme indutseerivate ravimitega peavad ajutiselt lisaks KSK-dele kasutama barjäärimeetodit või muud kontratseptsioonimeetodit. Barjäärimeetodit peab kasutama kogu samaaegse ravi ajal ning 28 päeva jooksul pärast ravi lõpetamist.

Kui ravi mõnede nende ravimitega kestab edasi pärast KSK-de blisterpaki lõpetamist, tuleb kohe alustada järgmise KSK blisterpakiga ilma tavapärase tableti vaba intervallita.

Pikaajaline ravi

Naistel, kes saavad pikaajalist ravi maksaensüüme indutseerivate ravimitega, on soovitatav kasutada muud usaldusväärset, mittehormonaalset kontratseptsiooni.

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

Barbituraadid, karbamasepiin, fenütoin, primidoon, rifampitsiin ja tõenäoliselt ka okskarbasepiin, topiramaat, felbamaat, griseofulviin ja ravimid, mis sisaldavad naistepunaürti (*Hypericum perforatum*).

Ained, millel on KSK-de kliirensile erinevad toimed

Paljud HIV/HCV-proteaasi inhibiitorid ja mittenukleosiidsed pöördtranskriptaasi inhibiitorid, samuti nende kombinatsioonid, võivad manustamisel koos KSK-dega suurendada või vähendada östrogeenide

ja progestiinide kontsentratsiooni plasmas. Mõnedel juhtudel võivad need muutused olla kliiniliselt olulised.

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

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

Potentsiaalsete koostoimete kliiniline olulisus ensüümi inhibiitoritega ei ole selge. Samaaegne kasutamine koos tugevate CYP3A4 ensüümi inhibiitoritega võib suurendada östrogeneeni või progestiini või mõlema plasmakontsentratsiooni. 35 mikrogrammi etüüülöstradioli sisaldava KSK- ga samaaegsel manustamisel suurendas etorikoksiib annuses 60 kuni 120 mg ööpäevas etüüülöstradioli plasmakontsentratsiooni 1,4 või 1,6-kordselt.

SIBILLA PLUS'i toime teistele ravimitele

KSK-d võivad mõjutada teiste toimeainete metabolismi. Kontsentratsioonid vereplasmas ja kudedes võivad vastavalt suureneada (nt tsüklosporiin) või väheneda (nt lamotrigiin).

Põhinedes *in vitro* andmetele, ei inhibeeri dienogest terapeutilistes annustes tõenäoliselt CYP ensüüme.

Kliinilised andmed viitavad, et etüüülöstradiool inhibeerib CYP1A2 substraatide kliirensit ja põhjustab seega vähest (nt teofülliin) või mõõdukat (nt tisanidiin) plasmakontsentratsiooni suurenemist.

Teised koostoimed

Laboratoorsed analüüsid

Steroidsete kontratseptiivide kasutamine võib mõjutada teatud laboratoorsete analüüside tulemusi, sh maksa-; kilpnäärme-, neerupealiste- ja neerufunktsiooni biokeemilisi näitajaid, samuti (transport)valkude plasmataaset, nt kortikosteroidide siduva globuliini ja lipiidide/lipoproteiinide fraktsioone; süsivesikute metabolismi ning koagulatsiooni ja fibrinolüüsi parameetreid. Muutused jäävad üldiselt normi piiridesse.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

SIBILLA PLUS ei ole näidustatud raseduse ajal kasutamiseks.

Kui rasedumine toimub SIBILLA PLUS'i võtmise ajal, tuleb ravimi manustamine kohe katkestada. Siiski ei ole ulatuslikud epidemioloogilised uuringud näidanud ei sünnidefektide riski kasvu neil lastel, kelle emad kasutasid KSK-sid enne rasedust, ega teratogeenset toimet, kui kombineeritud suukaudseid kontratseptiive kasutati tahtmatult raseduse varases staadiumis.

Loomkatsetes on tiinuse ja imetamise ajal esinenud kõrvaltoimeid (vt lõik 5.3). Vastavalt nendele uuringutulemustele loomadel, et saa välistada nende toimeainete soovimatut hormonaalset toimet. Siiski, üldine kogemus KSK-de kasutamisest raseduse ajal ei ole andnud tõendeid kahjulikust toimest inimesele.

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

Imetamine

KSK-d võivad imetamist mõjutada, sest nende toimel võib väheneda rinnapiima hulk ja muutuda selle koostis. Väike kogus kontratseptiivseid steroidhormoone ja/või nende metaboliite võib KSK-de kasutamise ajal jõuda rinnapiima. Need kogused võivad last mõjustada. Seetõttu ei tohi SIBILLA PLUS'i kasutada kuni lapse täieliku rinnast võõrutamiseni.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Toimet autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimele ei ole uuritud. KSK-de kasutajatel ei ole täheldatud toimeid autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimele.

4.8 Kõrvaltoimed

Järgnevas tabelis on kokkuvõtlikult esitatud SIBILLA PLUS'i kliinilistes uuringutes (N=4942) raporteeritud kõrvaltoimete esinemissagedused nii raseduse vältimise kui mõõduka akne ravi näidustusel naistel, kellel ei esine vastunäidustusi suukaudsete kontratseptiivide kasutamiseks ning kellel on akne paikne ravi ebaõnnestunud. Igas esinemissageduse rühmas on kõrvaltoimed esitatud raskusastme vähenemise järjekorras.

Esinemissagedused on määratletud järgmiselt: sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$), aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$), harv ($\geq 1/10\ 000$ kuni $< 1/1000$). Täiendavad kõrvaltoimed, mis on ilmnenud turuletulekujärgse järelvalve käigus ning mille esinemissagedust ei olnud võimalik hinnata, on esitatud tulbas „teadmata“.

Organsüsteemi klass (MedDRA)	Sage	Aeg-ajalt	Harv	Teadmata
Infektsioonid ja infestatsioonid		vaginiit/vulvovaginiit, vaginaalne kandidiaas või vulvovaginaalsed seeninfektsioonid	salpingo-ooriit, kuseteede infektsioon, tsüstiit, mastiit, tservitsiit, seeninfektsioonid, kandidiaas, huule herpes, gripp, bronhiit, sinusiit, ülemiste hingamisteede infektsioonid, viirusinfektsioonid	
Hea-, pahaloomulised ja täpsustamata kasvaja (sealhulgas tsüstid ja polüübid)			emaka leiomüoom, rinna lipoom	
Vere ja lümfisüsteemi häired			aneemia	
Immuunsüsteemi häired			ülitundlikkus	
Endokriinsüsteemi häired			virilism	
Ainevahetus- ja toitumishäired		söögiisu tõus	anoreksia	
Psühhiaatrilised häired		depressiivne meeleolu	depressioon, vaimne häire, unetus, unehäired, agressiivsus	meeleolude vaheldumine, libiido langus, libiido tõus
Närvisüsteemi häired	peavalu	pearinglus, migreen	isheemiline insult, ajuvereringe häired, düstoonia	
Silma kahjustused			silmade kuivus, silmaärritus, ostillopsia, nägemise halvenemine	kontaktläätsede talumatus
Kõrva ja labürindi kahjustused			äkiline kuulmislangus, tinnitus, vertiigo, kuulmise halvenemine	
Südame häired			kardiovaskulaarsed häired, tahhükardia ³	

Organsüsteemi klass (MedDRA)	Sage	Aeg-ajalt	Harv	Teadmata
Vaskulaarsed häired		hüpertensioon, hüpotensioon	venoosne trombemboolia, arteriaalne trombemboolia, pulmonaarne embolism, tromboflebiit, diastoolne hüpertensioon, ortostaatiline vereringe regulatsioonihäire, kuumahood, veenilaiendid, venoossed häired, veenivalu	
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired			astma, hüperventilatsioon	
Seedetrakti häired		kõhuvalu ³ , iiveldus, oksendamine, kõhulahtisus	gastriit, enteriit, düspepsia	
Naha ja nahaaluskoe kahjustused		akne, alopeetsia, nahalööve ⁴ , sügelus ⁵	allergiline dermatiit, atoopiline dermatiit/ neurodermatiit, ekseem, psoriaas, hüperhidroos, kloasmid, pigmentatsioonihäired/ hüperpigmentatsioon, seborröa, kõõm, hirsutism, naha muutused, nahareaktsioonid, apelsinikooretaoline nahk, ämblikneevus	urtikaaria, nodoosne erüteem, mitmekujuline erüteem
Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused			seljavalu, lihas-skeleti häired, müalgia, valu jäsemetes	
Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired	rindade valulikkus ⁶	ebaregulaarne ärajätuveritus ⁷ , tsükliväline veritus ⁸ , rindade suurenemine ⁹ , rindade turse, düsmenorröa, eritis tupest, munasarjatsüst, vaagna valu	emakakaela düsplaasia, tsüst emaka manustes, emaka manuste valu, rinnanäärmetüst, fibrotsüstiline rinnahaigus, düspareunia, galaktorröa, menstruatsioonihäired	eritis rinnast
Kaasasündinud, perekondlikud ja geneetilised häired			asümptomaatilise lisarinna manifesteerumine	
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid		väsimus ¹⁰	valu rindkeres, perifeerne turse, gripisarnane haigus, põletik, pürekxia, ärrituvus	vedelikupeetus
Uuringud		kehakaalu tõus	triglütseriidide sisalduse tõus veres, hüperkolesteroleemia, kehakaalu langus, kehakaalu kõikumine	

¹ sealhulgas kiirenenud südamerütm

³ sealhulgas üla- ja alakõhuvalu, ebamugavustunne kõhus, kõhupuhitus

⁴ sealhulgas makulaarne lööve

⁵ sealhulgas generaliseerunud sügelus

⁶ sealhulgas ebamugavustunne rinnanäärmes ja rindade hellus

⁷ sealhulgas menorraagia, hüpomenorröa, oligomenorröa ja amenorröa

⁸ hõlmates vaginaalset verejooksu ja metrorraagiat

⁹ sealhulgas rindade turse/turse

¹⁰ sealhulgas asteenia ja üldine halb enesetunne

Tabelis on ära toodud sobivaim MedDRA termin (versioon 12.0) kindla kõrvaltoime kirjeldamiseks. Sünonüüme ega seotud reaktsioone ei ole tabelisse kantud, kuid ka neid tuleks arvesse võtta.

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

KSK-de kasutajatel on teatatud järgmistest tõsistest kõrvaltoimetest, mida on põhjalikumalt kirjeldatud lõigus 4.4 „Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel“.

Kasvajad

- KSK-de kasutajate hulgas on rinnanäärmevähi diagnoosimise sagedus vähesel määral suurenenud. Kuna rinnanäärmevähi esineb alla 40-aastaste naiste seas harva, siis on lisarisk väike võrreldes rinnanäärmevähi tekkimise üldise riskiga. Põhjuslik seos KSK-de kasutamisega on ebaselge.
- Maksatumorid.
- Emakakaela kartsinoom.

Muud seisundid

- Naised, kellel on hüpertriglütserideemia (KSK-de kasutamisel suureneb pankreatiidi tekkerisk).
- Hüpertensioon.
- Teatud seisundite ilmnemine või süvenemine, mille seost KSK-de kasutamisega ei ole lõplikult tõestatud: kolestaatiline ikterus, sapikivide teke, porfüüria, süsteemne erütematoosne luupus, hemolüütilis-ureemiline sündroom, Sydenhami korea, *herpes gestationis*, otoskleroosiga seotud kuulmiskadu.
- Päriliku angioödeemiga naistel võib eksogeensete östrogeenide kasutamine indutseerida või ägestada angioödeemi sümptomeid.
- Maksafunktsiooni häired.
- Muutused glükoositaluvuses või toimed perifeersele insuliiniresistentsusele.
- Crohn'i tõbi, haavandiline koliit.
- Kloasmid.

Koostoimed

Teiste ravimite (ensüümi indutseerijad) ja suukaudsete kontratseptiivide koostoimena võib tekkida läbimurdeverejooks ja/või rasestumisvastase vahendi ebaõnnestumine (vt lõik 4.5).

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

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

4.9 Üleannustamine

Dienogesti ja etüüülöstradioli suukaudne äge toksilisus on väga väike. Kui näiteks laps võtab korraga mitu SIBILLA PLUS'i tabletti, on toksiliste sümptomite tekkevõimalus ebatõenäoline. Sümptomid, mis võivad sellisel juhul ilmneda on iiveldus ja oksendamine ning noortel tütarlastel vähene tupekaudne vereeritus. Tavaliselt ei ole vajadust spetsiaalse ravi järele; kui vajadus tekib, peab ravi olema sümptomaatiline.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: Sughormoonid ja genitaalsüsteemi modulaatorid; gestageenide ja östrogeenide fikseeritud kombinatsioonid; ATC-kood: G03AA16

Kui hormonaalseid kontratseptiive võetakse vastavalt juhendile, on ebaõnnestumise määr väga väike. Ebaõnnestumise määr võib olla suurem, kui neid ei võeta vastavalt juhendile (nt vahelejäädud tablett).

SIBILLA PLUS'i kliiniliste uuringute käigus oli arvutatud Pearl'i indeks järgmine:
Kohandamata Pearl'i indeks: 0,454 (95% usaldusintervalli ülempiir: 0,701)

Kohandatud Pearl'i indeks: 0,182 (95% usaldusintervalli ülempiir: 0,358).

SIBILLA PLUS on antiandrogeense toimega kombineeritud suukaudne kontratseptiiv, mis sisaldab etüüülöstradiooli ja gestageen dienogesti.

SIBILLA PLUS'i kontratseptiivne toime baseerub mitmete faktorite koostoimel, millest olulisimad on ovulatsiooni pärssiv ja emakakaela sekreeti muutev toime.

Etüüülöstradiooli ja dienogesti antiandrogeenne toime väljendub muuhulgas ka androgeeni kontsentratsiooni vähenemises plasmas. SIBILLA PLUS'iga läbiviidud mitmekeskuselises uuringus näidati ka selle soodsat toimet kuni mõõduka akne sümptomite märkimisväärsele paranemisele ja samuti seborröale.

Dienogest on 19-nortestosterooni derivaat, millel on *in vitro* progesterooni retseptorite suhtes 10...30 korda väiksem afiinsus, võrreldes teiste sünteetiliste progestageenidega. *In vivo* andmed loomadel näitasid tugevat progestogeenset ja antiandrogeenset toimet. Dienogestil ei ole olulist androgeenset, mineralokortikoidset ega glükokortikoidset aktiivsust *in vivo*.

Dienogesti ovulatsiooni pärssiv annus üksi manustatuna on 1 mg ööpäevas.

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

5.2 Farmakokineetilised omadused

Etüüülöstradiool

Imendumine

Pärast suukaudset manustamist imendub etüüülöstradiool kiiresti ja täielikult. Maksimaalne plasmakontsentratsioon, ligikaudu 67 pg/ml, saavutatakse 1,5...4 tunniga. Imendumise ning esmase maksapassaaži käigus lagundatakse etüüülöstradiool ulatuslikult, seega on suukaudse manustamise biosaadavus ligikaudu 44%.

Jaotumine

Etüüülöstradiool on suures ulatuses, kuid mittespetsiifiliselt seotud seerumi albumiiniga (ligikaudu 98%) ja suurendab suguhormoone siduva globuliini (*sex hormone binding globulin*, SHBG) plasmatasemeid. Etüüülöstradiooli näiv jaotusruumala on 2,8...8,6 l/kg.

Biotransformatsioon

Etüüülöstradiool läbib presüsteemse konjugatsiooni nii peensoole limaskestas kui ka maksas. See metaboliseeritakse peamiselt aromaatses hüdrosülatsiooni teel, kuid moodustub mitmeid hüdrosüleeritud ja metüleeritud metaboliite. Need esinevad vabade metaboliitidena kui ka glükuroniidi ja sulfaadi konjugaatidena. Kliirensi määr on ligikaudu 2,3...7 ml/min/kg.

Eritumine

Etüüülöstradiooli plasmatasemed vähenevad kahefaasiliselt poolväärtusaegadega ligikaudu 1 ja 10...20 tundi. Etüüülöstradiool ei eritu muutumatul kujul. Etüüülöstradiooli metaboliidid erituvad uriini ja sapiga vahekorras 4:6. Metaboliitide eliminatsiooni poolväärtusaeg on ligikaudu 1 päev.

Tasakaalukontsentratsiooni seisundid

Püsiv plasmakontsentratsioon saavutatakse ravitsükli teises pooles, kui seerumitase on tõusnud ligikaudu kahekordseks võrreldes ühekordse annusega.

Dienogest

Imendumine

Pärast suukaudset manustamist imendub dienogest kiiresti ja peaaegu täielikult. Maksimaalne plasmakontsentratsioon 51 ng/ml saavutatakse ligikaudu 2,5 tunni jooksul pärast ühe tableti võtmist. Absoluutne biosaadavus koosmanustamisel etünüülöstradiooliga on ligikaudu 96%.

Jaotumine

Dienogest seondub seerumi albumiiniga ja mitte SHBG-ga ega kortikosteroidide siduva globuliiniga (*corticosteroid binding globulin*, CBG). Ligikaudu 10% ravimi kogu kontsentratsioonist plasmas esineb vaba steroidina, 90% on mittespetsiifiliselt seotud albumiiniga. Etünüülöstradiooli indutseeritud SHBG suurenemine ei mõjuta dienogesti seondumist plasmavalkudega. Dienogesti näiv jaotusruumala on vahemikus 37...45 l.

Biotransformatsioon

Dienogest metaboliseeritakse peamiselt hüdroksüülimise ja konjugeerimise teel, mille tulemusel moodustuvad endokrinoloogiliselt suuresti mitteaktiivsed metaboliidid. Need metaboliidid eritatakse plasmas väga kiiresti, seega ei leidu inimese plasmas peale muutumatul kujul dienogesti olulisel määral tema metaboliite. Totaalne kliirens pärast ühekordse annuse manustamist (Cl/F) on 3,6 l/h.

Eritumine

Dienogesti seerumitase väheneb poolväärtusajaga ligikaudu 9 tundi. Ainult tühine kogus dienogesti eritub neerude kaudu muutumatul kujul. Pärast 0,1 mg/kg annuse suukaudset manustamist on eritumissuhe uriini ja roojaga ligikaudu 3,2. Ligikaudu 86% manustatud annusest väljutatakse kuue päeva jooksul, peamine osa sellest, st 42%, väljutatakse esimese 24 tunni jooksul, peamiselt uriini kaudu.

Tasakaalukontsentratsiooni seisundid

Dienogesti farmakokineetika ei ole mõjustatud seerumi SHBG tasemetest. Igapäevase manustamise korral tõuseb dienogesti seerumitase ligikaudu 1,5 korda, saavutades tasakaalukontsentratsiooni 4 päeva järel.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Etünüülöstradiooli ja dienogesti prekliinilistes uuringutes leidsid kinnitust oodatavad östrogensed ja progestogensed toimed.

Korduvtoksilisuse, genotoksilisuse, kartsinogeensuse ja reproduktsioonitoksilisuse prekliinilised uuringud ei ole näidanud kahjulikku toimet inimesele. Siiski tuleb meeles pidada, et suguhormoonid võivad soodustada teatud hormoon-sõltuvate kudede ja tuumorite kasvu.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Toimeainega õhukese polümeerikattega tabletid

Tableti sisu:

Laktoosmonohüdraat

Maisitärklis

Hüpromelloos tüüp 2910

Talk

Kaaliumpolakriliin

Magneesiumstearaat

Tableti kate:

Polü(vinüülalkohol)

Titaandioksiid (E171)

Makrogool 3350

Talk

Õhukese polümeerikattega platseebotabletid

Tableti sisu:

Mikrokristalliline tselluloos tüüp 12
Laktoos
Eelželatiniseeritud tärklis
Magneesiumstearaat
Veevaba kolloidne ränidioksiid

Tableti kate:

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

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikusaeg

3 aastat

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida temperatuuril kuni 25 °C. Hoida blister „*etui*“ hoiukotis või karbis, valguse eest kaitstult.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

SIBILLA PLUS 2 mg/0,03 mg õhukese polümeerikattega tabletid on pakitud läbipaistvasse kõvadesse PVC/PE/PVDC/Alumiinium blisterpakenditesse. Blistrid on pakendatud pappkarpi koos patsiendi infolehega, „*etui*“ hoiukotiga ja nädalapäevade kleebisega.

Tabletid on blisteril märgistatud numbritega 1 kuni 28. Esimese tableti juurde on märgitud „Start“ „1“, viimase juurde on märgitud „28“. Blistril on numbrite vahel nooled, mis aitavad teil järgida numbrit järjekorda.

Pakendi suurused:

28 õhukese polümeerikattega tabletti.
3x28 õhukese polümeerikattega tabletti.
6x28 õhukese polümeerikattega tabletti.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Gedeon Richter Plc.
Gyömrői út 19-21.

1103 Budapest,
Ungari

8. MÜÜGILOA NUMBER

825413

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 03.10.2013

Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 02.09.2020

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

September 2021