

# RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

## 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

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

## 2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

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

INN. *Ethinylestradiolum, drospirenonum*

Teadaolevat toimet omav abiaine:

62 mg laktoosmonohüdraati.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

## 3. RAVIMVORM

Õhukese polümeerikattega tablett.

Kollased, ümmargused, õhukese polümeerikattega, läbimõõduga 5,7 mm tabletid.

## 4. KLIINILISED ANDMED

### 4.1 Näidustused

Raseduse vältimine.

Orindille 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 (vt lõigud 4.3 ja 4.4).

### 4.2 Annustamine ja manustamisviis

Manustamisviis: Suukaudne manustamine.

#### **Kuidas Orindille't võtta**

Tablette tuleb võtta iga päev enam-vähem samal ajal, vajadusel koos vähese vedelikuga, blisterpakendil osutatud järjekorras. Tablette tuleb võtta üks tablett ööpäevas 21 päeva järjest. Iga järgneva pakendiga alustatakse pärast 7-päevast tabletivaba perioodi, mille jooksul esineb tavaliselt menstruatsioonilaadne vereeritus. See algab tavaliselt 2...3. päeval pärast viimase tableti võtmist ega pruugi lõppeda enne järgmisest pakendist tablettide võtmise alustamist.

#### **Kuidas alustada Orindille võtmist**

- Hormonaalseid rasestumisvastaseid vahendeid pole eelnevalt (möödunud kuul) kasutatud  
Tablettide kasutamist tuleb alustada naise normaalse menstruaaltsükli 1. päeval (st menstruaalverejooksu esimesel päeval).

- Üleminek kombineeritud hormonaalselt rasestumisvastaselt vahendilt (kombineeritud suukaudne kontratseptiiv (KSK), tuperõngas või nahaplaaster)

Eelistatult peaks naine Orindille'ga alustama varem kasutatud KSK viimase aktiivse tableti (viimase toimeainet sisaldava tableti) võtmisele järgneval päeval, kuid hiljemalt eelneva KSK tavapärasele tabletivabale perioodile või platseebotablettide perioodile järgneval päeval. Tuperõngalt või

nahaplaastrilt üleminekul tuleb Orindille kasutamist eelistatavalt alustada selle eemaldamise päeval, kuid hiljemalt vastava vahendi ettenähtud järgmise paigaldamise ajal.

- Üleminek ainult progestageeni sisaldavalt meetodilt (ainult progestageeni sisaldav tablett, süst, -implantaat) või progestageeni vabastavalt emakasiseselt süsteemilt)

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

- Esimese trimestri abordi järgselt

Naine võib alustada kohe. Sellisel juhul ei ole täiendavate rasestumisvastaste meetmete rakendamine vajalik.

- Sünnituse või teise trimestri abordi järgselt

Soovitatav on alustada 21...28. päeval pärast sünnitust või teise trimestri aborti. Hilisema alguse korral tuleb naisele soovitada barjäärmeetodi täiendavat kasutamist esimese 7 päeva jooksul. Kui aga vahekord on juba aset leidnud, tuleb enne KSK kasutamise alustamist välistada rasedus või oodata ära esimene menstruatsioon.

Rinnaga toitvate emade kohta vt lõik 4.6.

### **Mida teha kui tablett jäi võtmata**

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

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

1. Tablettide manustamist ei tohi kunagi katkestada kauemaks kui 7 päevaks.
2. 7-päevane katkestusteta tabletivõtmine on vajalik selleks, et saavutada hüpotaalamuse-hüpopfüüsimunasarja hormoonide piisav supressioon.

Sellest lähtuvalt saab igapäevases praktikas anda järgnevat nõu:

- **1. nädal**

Kasutaja peab võtma viimase võtmata jäänud tableti niipea, kui see talle meenub, isegi kui see tähendab, et samal ajal tuleb võtta kaks tabletti. Seejärel tuleb tablettide võtmist jätkata tavapärasel ajal. Lisaks tuleb järgneva 7 päeva jooksul kasutada ka barjäärmeetodit, nt kondoomi. Kui kasutaja oli eelneva 7 päeva jooksul vahekorras, tuleb arvestada võimaliku rasedusega. Mida rohkem tablette on võtmata jäänud ning mida lähemale jääb see tabletivabale perioodile, seda suurem on rasestumise risk.

- **2. nädal**

Kasutaja peab võtma viimase võtmata jäänud tableti niipea, kui see talle meenub, isegi kui see tähendab, et samal ajal tuleb võtta kaks tabletti. Seejärel tuleb tablettide võtmist jätkata tavapärasel ajal. Eeldusel, et esimesele ununenud tabletile eelnenud 7 päeval on tablette manustatud õigesti, pole täiendavate rasestumisvastaste abinõude rakendamine vajalik. Kui aga võtmata on jäänud enam kui 1 tablett, tuleb järgneva 7 päeva jooksul rakendada täiendavaid abinõusid raseduse vältimiseks.

- **3. nädal**

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

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

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

### **Mida teha seedetrakti häirete korral**

Raskete seedetrakti häirete (nt oksendamine või kõhulahtisus) korral ei pruugi imendumine olla täielik ja rakendada tuleb täiendavaid rasestumisvastaseid meetmeid. Kui oksendamine esineb 3...4 tunni jooksul pärast tableti manustamist, tuleb esimesel võimalusel võtta uus (asendus-) tablett. Võimalusel tuleb uus tablett manustada 12 tunni jooksul pärast tavapäraselt võtmise aega. Kui möödunud on enam kui 12 tundi, kehtivad lõigus 4.2 „Mida teha, kui tablett jäi võtmata“ toodud võtmatajäänud tablettide kohta esitatud nõuanded. Kui naine ei soovi senist tabletivõtmise graafikut muuta, tuleb võtta lisatablett (või tabletid) teisest blisterpakendist.

### **Kuidas menstruatsioonilaadset vereeritust edasi lükata**

Menstruatsiooni edasilükkamiseks peab kasutaja alustama uut Orindille blisterpakendit ilma tabletivaba perioodita. Pikendamine on võimalik soovitud arvu päevade võrra kuni teise pakendi lõppemiseni. Pikendamise vältel on võimalik läbimurdeveritsus või määrimine. Regulaarset Orindille võtmist jätkatakse pärast tavalist 7-päevast tabletivaba perioodi.

Kui soovitakse menstruatsiooni algust nihutada mõnele teisele, senikasutatavast skeemist erinevale nädalapäevale, tuleb tabletivaba intervalli lühendada vastavalt nii mitu päeva kui soovitakse. Mida lühemaks jääb intervall, seda väiksem on menstruatsioonilaadse vereerituse esinemise võimalus ning seda suurem on läbimurdeveritsuse ja määriva vereerituse võimalus teise pakendi kasutamise ajal (sarnaselt tsükli pikendamisele).

## **4.3 Vastunäidustused**

Kombineeritud hormonaalseid kontratseptiive (KHK) ei tohi kasutada järgmiste seisundite korral. Kui mõni neist seisunditest ilmneb esmakordselt KHK kasutamise ajal, tuleb preparaadi kasutamine viivitamatult lõpetada.

- Venosne trombemboolia (VTE) või selle tekkerisk
  - Venosne trombemboolia - käesolev (antikoagulant-ravil) või anamneesis (nt süvaveenitromboos või kopsuemboolia).
  - Teadaolev pärilik või omandatud eelsoodumus venoosse trombemboolia tekkeks, nt aktiveeritud C-valgu (APC) resistentsus (sh V faktori Leideni mutatsioon), antitrombiin-III vaegus, C-valgu vaegus, S-valgu vaegus.
  - Suurem kirurgiline protseduur koos pikaajalise liikumatusega (vt lõik 4.4).
  - Mitme riskifaktori esinemisest tingitud venoosse trombemboolia kõrge risk (vt lõik 4.4).
- Arteriaalne trombemboolia (ATE) või selle tekkerisk
  - Arteriaalne trombemboolia - käesolev või anamneesis (nt müokardiinfarkt) või selle eelne seisund (nt stenokardia).
  - Tserebrovaskulaarne haigus – insult praegu või anamneesis või selle eelne seisund (nt mööduv isheemiline atakk).

- Teadaolev pärilik või omandatud eelsoodumus arteriaalse trombemboolia tekkeks, nt hüperhomotsüsteineemia ja fosfolipiidivastased antikehad (kardioliipiinivastased antikehad, luupusantikoagulant).
- Varem esinenud koldeliste neuroloogiliste sümptomitega migreen.
- Kõrge risk arteriaalse trombemboolia tekkeks mitme riskifaktori esinemise tõttu (vt lõik 4.4) või kui esineb üks tõsine riskifaktor näiteks:
  - vaskulaarsete sümptomitega suhkurtõbi;
  - raske hüpertensioon;
  - raske düslipoproteineemia.
- Raske maksahaigus käesolevalt või anamneesis, kuni maksafunktsiooni näitajad pole normaliseerunud.
- Raske neerupuudulikkus või äge neerukahjustus.
- Maksakasvaja (hea- või pahaloomuline) käesolevalt või anamneesis.
- Teadaolev või kahtlustatav suguhormoonidest sõltuv (näiteks suguelundite või rinnanäärmete) pahaloomuline kasvaja.
- Ebaselge etioloogiaga vaginaalne verejooks.
- Ülitundlikkus toimeainete või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainetes suhtes.
- Orindille on vastunäidustatud samaaegsel kasutamisel koos ombitasviiri/paritapreviiri/ritonaviiri ja dasabuviiri sisaldavate ravimitega (vt lõigud 4.4 ja 4.5).

#### 4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

##### Hoiatused

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

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

Kui kahtlustatakse või kinnitatakse VTE või ATE esinemine, tuleb KSK kasutamine lõpetada. Kui alustatakse antikoagulantraviga, tuleb minna üle sobivale alternatiivsele kontratseptioonile, sest antikoagulantidel (kumariinid) on teratogeenne toime.

##### *Venoosse trombemboolia (VTE) risk*

Mis tahes kombineeritud hormonaalse kontratseptiivi (KHK) kasutamine suurendab venoosse trombemboolia (VTE) tekkeriski võrreldes mittekasutamisega. **Levonorgestreeli, norgestimaati või noretisterooni sisaldavad ravimid on madalaima VTE tekkeriskiga. Teistel ravimitel, nt Orindille, võib VTE risk olla kuni kaks korda suurem. Otsus mis tahes ravimi kasutamise kohta, mis ei ole teadaolevalt madalaima VTE tekkeriskiga, tuleb teha alles pärast naisega nõu pidamist, veendumaks, et ta mõistab Orindille kasutamise 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.

Hinnanguliselt<sup>1</sup> tekib VTE ühe aasta jooksul 9...12 naisel 10 000-st, kes kasutavad drospirenooni sisaldavaid KHK-sid; levonorgestreeli sisaldavate KHK-de kasutajate seas on vastav näitaja ligikaudu kuus juhtu<sup>2</sup>

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

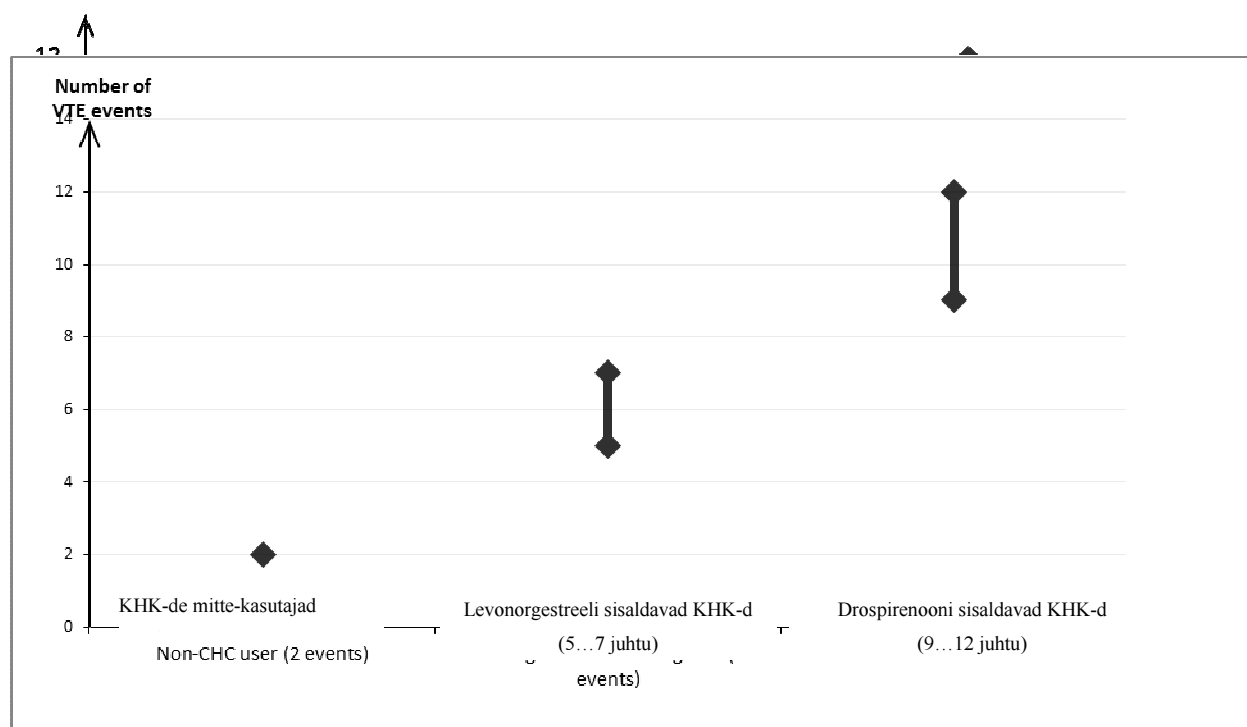
VTE võib 1...2% juhtudest lõppeda surmaga.

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

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

## VTE juhtude arv 10 000 naise kohta ühes aastas

VTE juhtude arv



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

### VTE riskifaktorid

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

Orindille 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 <sup>2</sup> )	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 Orindille 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	

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

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

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

### **VTE sümptomid (süvaveenitromboos ja kopsuemboolia)**

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

Süvaveenitromboosi sümptomid võivad olla:

- ühepoolne jala ja/või jalalaba paistetus või paistetus piki jalaveeni;
- valu või tundlikkus jalas, mis võib tunda anda ainult seistes või kõndides;
- haige jala kõrgem temperatuur, jalanaha punetus või värvimuutus.

Kopsuemboolia sümptomid võivad olla:

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

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

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

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

### ***Arteriaalse trombemboolia (ATE) risk***

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

### **ATE riskifaktorid**

Riskifaktoritega KHK-de kasutajatel suureneb arteriaalse trombemboolia tüsistuste või tserebrovaskulaarse haiguse risk veelgi (vt tabel). Orindille 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 <sup>2</sup> )	KMI tõusuga suureneb risk märkimisväärselt. Eriti oluline naistel, kellel esineb ka teisi riskifaktoreid.
Esinemine perekonnas (arteriaalne trombemboolia õdedel/vendadel või vanematel, eriti just suhteliselt noores eas, nt enne 50. eluaastat)	Päriliku eelsoodumuse kahtluse korral tuleb enne mis tahes KHK määramise otsust saata naine eriarsti konsultatsioonile.
Migreen	Migreeni esinemissageduse või raskusastme suurenemine (mis võib olla tserebrovaskulaarse häire varajaseks sümptomiks) KHK kasutamise ajal võib olla ravimi kasutamise kohese katkestamise põhjuseks.
Teised vaskulaarsete häiretega seotud haigusseisundid	Suhkurtõbi, hüperhomotsüsteineemia, südameklapi kahjustus ja kodade virvendus, düslipoproteineemia ja süsteemne erütematoosluupus.

**ATE sümptomid**

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

Tserebrovaskulaarse haiguse sümptomid võivad olla:

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

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

Müokardiinfarkti sümptomid võivad olla:

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

**Kasvajad**

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

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

koostoime. KSK-de pikaajalisel kasutamisel diagnoositud rinnanäärmevähi juhud kalduvad olema kliiniliselt varasemas arengustaadiumis kui mitte kunagi kasutajatel.

Harvadel juhtudel on KSK-de kasutajatel täheldatud healoomulisi maksakasvajaid, veelgi harvem pahaloormulisi maksakasvajaid. Üksikjuhtudel on need kasvajakasvajad põhjustanud eluohtliku verejooksu kõhuõõnde. Maksakasvajaga tuleb diferentsiaaldiagnostiliselt arvestada juhtudel, kui KSK-sid kasutatavatel naistel täheldatakse tugevat valu ülakõhus, maksa suurenemist või kõhuõõnesisesest verejooksu nähtusi.

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

### **Muud seisundid**

Orindille's sisalduv progestogeen on kaaliumi säästvate omadustega aldosterooni antagonist. Enamikul juhtudest ei esine kaaliumitaseme tõusu. Ühes kliinilises uuringus suurenes siiski kerge või mõõduka neerukahjustusega patsientidel vähesel määral, kuid mitte märkimisväärselt, seerumi kaaliumitase, kui drospirenooni võeti samaaegselt kaaliumi säästvate ravimitega. Seetõttu soovitakse neerupuudulikkusega patsientidel, kellel seerumi kaaliumitase on enne ravi alustamist normi ülemisel piiril, kontrollida seerumi kaaliumitaset esimese ravitsükli ajal, seda eriti juhul, kui samaaegselt kasutatakse kaaliumi säästvaid ravimeid. Vt ka lõik 4.5.

KSK-sid kasutades peavad naised, kellel on hüpertriglütserideemia või kelle suguvõsas seda on esinenud, arvestama tavapärasest suurema pankreatiidiohuga.

Kuigi paljudel KSK-sid kasutatavatel naistel on täheldatud väikest vererõhu tõusu, on kliiniliselt märkimisväärset vererõhu tõusu esinenud harva. Ainult neil harvadel juhtudel on KSK-de kasutamise kohene lõpetamine õigustatud. Kui juba olemasoleva hüpertensiooniga patsiendil KSK kasutamisel kestvalt tõusnud vererõhu väärtused või oluliselt tõusnud vererõhk ei allu piisavalt hüpertensioonivastasele ravile, tuleb KSK kasutamine lõpetada. Vajadusel võib KSK kasutamist jätkata, kui hüpertensioonivastase raviga saavutatakse normi piiresse jäävad vererõhu väärtused.

Järgnevate seisundite ilmnemisest või ägenemisest on teatatud nii raseduse kui ka KSK-de kasutamise ajal, kuid tõendus seose kohta KSK-de kasutamise ja raseduse vahel ei ole lõplik: kolestaasiga seotud ikterus ja/või kihelus; sapikivid; porfüüria; süsteemne erütematoosluupus; hemolüütilis-ureemiline sündroom; Sydenhami korea; rasedusherpis; otoskleroosiga seotud kuulmise halvenemine.

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

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

Kuigi KSK-d võivad mõjutada perifeerset insuliiniresistentsust ja glükoositolantsi, ei ole madalaannuselisi KSK-sid (sisaldavad < 0,05 mg etüüülöstradioli) kasutatavatel diabeetikutel vajadust muuta insuliinravi režiimi. Siiski on vajalik KSK-d kasutava diabeetiku hoolikas jälgimine, seda eriti KSK kasutamise varases staadiumis.

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

Aeg-ajalt võivad esineda kloasmid, eelkõige neil naistel, kellel on raseduse ajal esinenud kloasme. Kui on teada soodumus kloasmi tekkeks, tuleb KSK-de võtmise ajal hoiduda otsese päikesevalguse ja ultraviolettkiirguse eest.



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.

See ravim sisaldab 62 mg laktoosi ühes tablettis. Patsiendid, kellel on harvaesinev pärilik galaktoositalumatus, laktaasi puudulikkus või glükoosi-galaktoosi imendumishäire ja kes on laktoosivabal dieedil, peavad seda kogust arvesse võtma.

#### ALAT taseme suurenemine

Kliiniliste uuringute käigus, kus C-hepatiidi viirusinfektsioone (HCV) raviti ombitasviiri/ paritapreviiri/ritonaviiri ja dasabuviiri sisaldavate ravimitega koos ribaviriiniga või ilma, esines transaminaaside (ALAT) aktiivsuse tõusu rohkem kui 5 korda üle normi ülemise piiri (*upper limit of normal*, ULN) oluliselt sagedamini naistel, kes kasutasid etüüülöstradiooli sisaldavaid ravimeid, nagu kombineeritud hormonaalsed kontratseptiivid (KHK-d) (vt lõigud 4.3 ja 4.5).

#### **Meditsiiniline läbivaatus/nõustamine**

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

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

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

#### **Efektiivsuse vähenemine**

KSK-de efektiivsus võib väheneda nt seoses võtmata jäänud tablettide (vt lõik 4.2), seedetrakti häirete (vt lõik 4.2) või samaaegselt manustatud ravimitega (vt lõik 4.5)..

#### **Vähenenud tsükli kontroll**

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

Kui veritsused jäävad ebakorrapärasteks või muutuvad ebakorrapärasteks pärast eelnevalt korrapäraseid tsükleid, tuleb arvestada mittehormonaalseid põhjuseid ja rakendada kohaseid diagnostilisi meetmeid halvaloomulise seisundi või raseduse välistamiseks. Kõne alla tuleb ka emakaõõne puhastus.

Mõnel naisel ei pruugi tablettivaba intervalli ajal menstruatsioonilaadset vereeritust esineda. Juhul kui naine on võtnud KSK-sid vastavalt lõigus 4.2 toodud juhendile, siis on vähetõenäoline, et naine on rase. Kui aga tablette pole enne esimest vahelejäänud vereeritust võetud vastavalt juhiste või kui vahele on jäänud kaks menstruatsioonilaadset vereeritust, tuleb enne KSK võtmise jätkamist välistada raseduse võimalus.

### **4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed**

Märkus: Võimalike koostoimete tuvastamiseks tuleb tutvuda samaaegselt manustatavate ravimite ravimiinfodega.

- Teiste ravimite toime mõju Orindille-le

Koostoimed võivad tekkida ravimitega, mis indutseerivad mikrosomaalseid ensüüme, mille tulemusena võib suurenda suguhormoonide kliirens ning mistõttu võib tekkida tsükliiväline verejooks ja/või väheneda rasestumisvastane toime.

#### Ravi

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

#### Lühiajaline ravi

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

#### Pikaajaline ravi

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

Kirjanduse andmetel on esinenud järgnevaid koostoimeid.

*KSK-de kliirensit suurendavad ained (ensüümide induktsiooni tagajärjel väheneb KSK-de efektiivsus), nt:* barbituraadid, bosentaan, karbamasepiin, fenütoin, primidoon, rifampitsiin ja HIV-ravimid ritonaviir, nevirapiin, efavirens ning võimalik, et ka felbamaat, griseofulviin, okskarbasepiin, topiramaat ning naistepuna (*Hypericum perforatum*) sisaldavad ravimid.

#### *Ained, millel on erinevad toimed KSK-de kliirensile:*

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

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

Drospirenooni peamised metaboliidid inimese vereplasmas moodustuvad ilma tsütokroom P450 süsteemi osaluseta. Seetõttu on ebatõenäoline, et selle ensüümsüsteemi inhibiitorid võiksid mõjutada drospirenooni metabolismi.

- Orindille toime teistele ravimitele

Suukaudsed rasestumisvastased ravimid võivad mõjutada teatud teiste toimeainete metabolismi. Kontsentratsioonid plasmas ja kudedes võivad vastavalt kas suurenda (nt tsüklosporiin) või väheneda (nt lamotrigiin).

Tuginedes *in vitro* inhibitsiooniuringutele ja *in vivo* koostoimete uuringutele vabatahtlike naispatsientidega, kes kasutasid markersubstraatidena omeprasooli, simvastatiini ja midasolaami, ei ole tõenäoline, et drospirenoon annuses 3 mg mõjutaks teiste toimeainete metabolismi.

- Teiste koostoimete vormid

Neerupuudulikkuseta patsientidel ei ilmnenu drospirenooni ja AKE-inhibiitorite või MSPVA-de samaaegsel kasutamisel märkimisväärset toimet seerumi kaaliumitasemele. Sellele vaatamata pole Orindille samaaegset kasutamist koos aldosterooni antagonistide või kaaliumi säästvate diureetikumidega uuritud. Sellisel juhul tuleb seerumi kaaliumitaset kontrollida esimese ravitsükli vältel. Vt ka lõik 4.4.

- **Laboratoorsed analüüsid**

Rasestumisvastaste steroidide kasutamine võib mõjutada teatud laboratoorsete analüüside tulemusi, sh maksa-, kilpnäärme-, neerupealise- ja neerufunktsiooni biokeemilisi parameetreid, (kandja)valkude plasmatasemeid, nt kortikosteroidide siduva globuliini ning lipiidide/lipoproteiinide fraktsioone, süsivesikute metabolismi ja koagulatsiooni ning fibrinolüüsi parameetreid. Muutused jäävad üldjuhul laboratoorsete analüüside normipiiridesse. Drospirenoon kutsus kergest antimineralokortikoidsest toimest tulenevalt esile plasma reniini aktiivsuse ja plasma aldosteroonitaseme suurenemise.

*Farmakodünaamilised koostoimed*

Samaaegne kasutamine koos ombitasviiri/paritapreviiri/ritonaviiri ja dasabuviiri sisaldavate ravimitega koos ribaviriiniga või ilma, võib suurendada transaminaaside (ALAT) aktiivsuse suurenemise riski (vt lõigud 4.3 ja 4.4). Seega peavad Orindille 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. Orindille võtmist võib alustada uuesti 2 nädalat pärast seda kombinatsiooni sisaldava raviskeemi lõpetamist.

#### **4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine**

##### **Rasedus**

Orindille ei ole näidustatud raseduse ajal.

Kui naine rasestub Orindille kasutamise ajal, tuleb ravimi manustamine viivitamatult lõpetada. Ulatuslikud epidemioloogilised uuringud ei ole näidanud sünnidefektide riski suurenemist lastel, kelle emad kasutasid KSK-sid enne rasedust, ega teratogeenset toimet juhul, kui KSK-sid on teadmatuses kasutatud raseduse ajal.

Loomkatsetes on näidatud tiinuse ja imetamise ajal esinenud kõrvaltoimeid (vt lõik 5.3). Nendest loomkatsetest saadud andmete põhjal ei saa välistada toimeainete hormonaalsest aktiivsusest põhjustatud kõrvaltoimete olemasolu. Siiski, üldine kogemus KSK-de kasutamisest raseduse ajal ei ole andnud tõendeid kõrvaltoimest inimestele.

Saadaolevad andmed Orindille kasutamise kohta raseduse ajal on liiga piiratud ega võimalda seetõttu teha järeldusi Orindille kahjulike mõjude kohta rasedusele, loote või vastsündinu tervisele. Praeguseks ei ole asjakohased epidemioloogilised andmed saadaval.

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

##### **Imetamine**

KSK-de kasutamine võib mõjutada imetamist, kuna nad võivad vähendada rinnapiima hulka ja muuta selle koostist. Seetõttu pole KSK-de kasutamine enne lapse täielikku rinnapiimast võõrutamist üldjuhul soovitatav. Väike kogus rasestumisvastaseid steroidhormoone ja/või nende metaboliite võib KSK-de kasutamise ajal jõuda rinnapiima. Need kogused võivad last mõjutada.

#### **4.7 Toime reaktsioonikiirusele**

Uuringuid ravimi toime kohta autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimele ei ole läbi viidud. KSK-de kasutajatel ei ole täheldatud toimet autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimele.

#### **4.8 Kõrvaltoimed**

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

Orindille kasutamise ajal on teatatud järgnevatest kõrvaltoimetest:

Organsüsteemi klass	Kõrvaltoimete esinemissagedus		
	Sage ≥1/100 kuni <1/10	Aeg-ajalt ≥1/1000 kuni <1/100	Harv ≥10000 kuni <1/1000
<b>Immuunsüsteemi häired</b>			Ülitundlikkus Astma
<b>Psühhiaatrilised häired</b>	Depressiivne meeleolu		
<b>Närvisüsteemi häired</b>	Peavalu		
<b>Kõrva ja labürindi kahjustused</b>			Vaegkuulmine
<b>Vaskulaarsed häired</b>	Migreen	Hüpertensioon Hüpotensioon	Venoosne tromboolia (VTE) Arteriaalne tromboolia (ATE)
<b>Seedetrakti häired</b>	Iiveldus	Oksendamine Kõhulahtisus	
<b>Naha ja nahaaluskoe kahjustused</b>		Akne Ekseem Kihelus Alopeetsia	Nodosne erüteem Multiformne erüteem
<b>Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired</b>	Menstruatsiooni häired Tsükli vaheline veritsus Rindade valu Rindade tundlikkus Valgevoolus Vaginaalne moniliaas	Rindade suurenemine Libiido muutused Vaginiit	Eritis rinnanäärmetest
<b>Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid</b>		Vedelikupeetus Kehakaalu muutused	

#### Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

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

KSK-sid kasutavatel naistel on esinenud järgnevaid tõsiseid kõrvaltoimeid, mida käsitletakse lõigus 4.4 „Hoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel“:

- Hüpertensioon.
- Maksakasvajad.
- Haigusseisundite ilmnemine või süvenemine, mille korral seost KSK-de kasutamisega ei ole lõplikult tõestatud: Crohni tõbi, haavandiline jämesoolepõletik, epilepsia, migreen, emaka müoom, porfüüria, süsteemne erütematoosluupus, rasedusherpes, Sydenhami korea, hemolüütilis-ureemiline sündroom, kolestaatiline ikterus.
- Kloasid.
- Maksafunktsiooni ägedate või krooniliste häirete ilmnemine võib tingida vajaduse KSK-de kasutamise katkestamiseks kuni maksafunktsiooni näitajate normaliseerumiseni.
- Päriliku angioödeemiga naistel võivad eksogeensed östrogeenid esile kutsuda või ägestada angioödeemi sümptomeid.

Suukaudsete rasestumisvastaste ravimite kasutajate seas diagnoositakse rinnanäärmevähi keidi sagedamini. Kuivõrd rinnanäärmevähi esineb alla 40-aastastel naistel harva, on sageduse arvuline tõus väike, võrreldes rinnanäärmevähi üldise riskiga. Põhjuslikku seost KSK-de kasutamisega ei ole teada. Lisateabe saamiseks vt lõigud 4.3 ja 4.4.

#### *Koostoimed*

Tsükliväline veritsus ja/või rasestumisvastase toime langus võib olla põhjustatud suukaudsete kontratseptiivide koostoimest teiste ravimitega (ensüümi indutseerijad) (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](http://www.ravimiamet.ee) kaudu.

### **4.9 Üleannustamine**

Praeguseks puuduvad teated Orindille üleannustamise kohta. Kombineeritud suukaudsete kontratseptiivide kasutamisel saadud üldiste kogemuste alusel võivad üleannustamisel tekkida järgmised sümptomid: iiveldus, oksendamine ja noortel tüdrukutel vähene tupekaudne verejooks. Antidoodid puuduvad, edasine ravi on sümptomaatiline.

## **5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED**

### **5.1 Farmakodünaamilised omadused**

Farmakoterapeutiline rühm: hormonaalsed kontratseptiivid süsteemseks kasutamiseks, gestageenide ja östrogeenide fikseeritud kombinatsioonid.

ATC-kood: G03AA12

Meetodi ebaõnnestumise Pearli indeks: 0,09 (ülemine kahepoolne 95% usalduspiir: 0,32).

Üldine Pearli indeks (meetodi viga + patsiendi viga): 0,57 (ülemine kahepoolne 95 % usalduspiir: 0,90).

Orindille rasestumisvastane toime põhineb erinevate tegurite koostoimel, millest tähtsaimateks on ovulatsiooni pärssimine ja emaka limaskesta muutused.

Orindille on kombineeritud suukaudne rasestumisvastane ravim, mis sisaldab etüüülöstradiooli ja progestageen drospirenooni. Terapeutilistes annustes on drospirenoonil ka antiandrogeensed ja kerged antimineralokortikoidsed omadused. Drospirenoonil puudub östrogeenne, glükokortikoidne ja antiglükokortikoidne toime. Sellest tulenevalt sarnaneb drospirenooni farmakoloogiline profiil suuresti loodusliku progesterooni omaga.

Kliiniliste uuringute tulemused viitavad, et Orindille kerged antimineralokortikoidsed omadused põhjustavad kergeid antimineralokortikoidseid toimeid.

### **5.2 Farmakokineetilised omadused**

#### **Drospirenoon**

##### Imendumine

Suukaudsel manustamisel imendub drospirenoon kiirelt ja peaaegu täielikult. Toimeaine maksimaalsed kontsentratsioonid seerumis (ligikaudu 38 ng/ml) saavutatakse preparaadi ühekordse manustamise järel ligikaudu 1...2 tunniga. Biosaadavus on vahemikus 76...85%. Toidu samaaegne manustamine drospirenooni biosaadavust ei mõjuta.

##### Jaotumine

Suukaudse manustamise järgselt langevad drospirenooni tasemed seerumis lõpliku poolestusajaga 31 tundi. Drospirenoon seotakse seerumi albumiiniga ja see ei seonu suguhormooni siduva globuliini (*sex hormone binding globulin*, SHBG) ega kortikoidi siduva globuliiniga (*corticoid binding globulin*, CBG). Vaid 3...5% kogu toimeaine seerumi kontsentratsioonist esineb vaba steroidina. Etüüülöstradiooli poolt põhjustatud SHBG tõus ei mõjuta drospirenooni seondumist seerumi valguga. Drospirenooni keskmine näiline jaotusruumala on  $3,7 \pm 1,2$  l/kg.

### Biotransformatsioon

Suukaudse manustamise järel metaboliseerub drospirenoon ulatuslikult. Põhilised metaboliidid plasmas on drospirenooni happelised vormid, mis tekivad laktoonringi avanemisel, ja 4,5-dihüdro-drospirenoon-3-sulfaat, kumbki neist moodustub ilma P450-süsteemi osaluseta. Drospirenoon metaboliseerub vähesel määral tsütokroom P4503A4 osalusel ja on võimeline *in vitro* seda ensüümi ja tsütokroom P450 1A1, tsütokroom P450 2C9 ja tsütokroom P450 2C19 inhibeerima.

### Eritumine

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

### Tasakaalukontsentratsioon

Ravitsükli ajal saavutatakse drospirenooni maksimaalsed tasakaalukontsentratsioonid seerumis ligikaudu 70 ng/ml, mis saavutatakse ligikaudu 8-päevase ravi järel. Lõpliku poolestusaja ning annustamisintervalli vahelisest suhtarvust tingituna suurenevad drospirenooni tasemed seerumis ligikaudu 3 korda.

### Patsientide erirühmad

#### *Neerufunktsiooni häired*

Kerge neerukahjustusega naistel (kreatiniini kliirens CL<sub>Cr</sub> 50...80 ml/min) olid drospirenooni püsikontsentratsioonid seerumis võrreldavad normaalse neerufunktsiooniga naiste omadega. Mõõduka neerukahjustusega naistel (CL<sub>Cr</sub> 30...50 ml/min) olid drospirenooni kontsentratsioonid seerumis normaalse neerufunktsiooniga naiste omadega võrreldes keskmiselt 37% võrra kõrgemad. Samuti oli drospirenoonravi kerge ja mõõduka neerukahjustusega naistele hästi talutav. Drospirenoonravi ei avaldanud seerumi kaaliumi kontsentratsioonile kliiniliselt olulist mõju.

#### *Maksafunktsiooni häired*

Normaalse maksafunktsiooniga isikutega võrreldes vähenes üksikannusega uuringus osalevate mõõduka maksakahjustusega vabatahtlikel kliirens suukaudsel manustamisel (CL/F) ligikaudu 50% võrra. Mõõduka maksakahjustusega vabatahtlikel täheldatud drospirenooni kliirensi langus ei põhjustanud nähtavaid erinevusi seerumi kaaliumi kontsentratsioonides. Isegi diabeedi ja samaaegse spironolaktoonravi korral (need kaks tegurit võivad soodustada hüperkaleemia teket) ei täheldatud seerumi kaaliumikontsentratsioonide tõusu üle normaalse vahemiku ülempiiri. Sellest võib järeldada, et kerge ja mõõduka maksakahjustusega (Child-Pugh B) patsiendid taluvad drospirenooni hästi.

#### *Etnilised rühmad*

Kliiniliselt olulisi erinevusi drospirenooni või etüüülöstradiooli farmakokineetikas Jaapani ja heledanahaliste naiste vahel ei ole täheldatud.

### **Etüüülöstradiool**

#### Imendumine

Suukaudselt manustatud etüüülöstradiool imendub pärast allaneelamist kiirelt ja täielikult. 30 mikrogrammi manustamise järel saavutatakse maksimaalne plasmakontsentratsioon seerumis (100 pg/ml) ligikaudu 1...2 tunniga. Esmase maksapassaaži käigus metaboliseerub etüüülöstradiool ulatuslikult, suure individuaalse varieeruvusega. Absoluutne biosaadavus on ligikaudu 45%.

#### Jaotumine

Etüüülöstradiooli näiline jaotusruumala on 5 l/kg ja seondumine plasmavalkudega ligikaudu 98%. Etüüülöstradiool kutsub esile SHBG ja CBG sünteesi maksas. Ravi käigus 30 mikrogrammi etüüülöstradiooliga tõuseb SHBG kontsentratsioon plasmas 70 nmol/l-t kuni ligikaudu 350 nmol/l-ni. Etüüülöstradiooli väikesed kogused erituvad rinnapiima (0,02% annusest).

#### Metabolism

Etinüülöstradiool metaboliseerub täielikult (metaboolne plasmakliirens on 5 ml/min/kg).

#### Eritumine

Etinüülöstradiool ei eritu olulisel määral muutumatul kujul. Etinüülöstradiooli metaboliidid erituvad uriini/sapi kaudu vahekorras 4:6. Metaboliidide eritumise poolväärtusaeg on ligikaudu 1 päev. Etinüülestradiooli eritumise poolväärtusaeg on 20 tundi.

#### Tasakaalukontsentratsioon

Tasakaalukontsentratsioon saavutatakse ravitsükli teisel poolel ja etinüülöstradiooli tasemed seerumis suurenevad ligikaudu 1,4...2,1 korda.

### **5.3 Prekliinilised ohutusandmed**

Laboriloomadel piirdusid drospirenooni ja etinüülöstradiooli toimed teadaolevate farmakoloogiliste toimetega. Täpsemalt näitasid reproduktiivtoksilisuse uuringud loomadel embrüotoksilist ja lootetoksilist toimet. Neid toimeid peetakse liigispetsiifiliseks. Annustel, mis ületasid Orindille 0,03 mg/3 mg kasutajate annuseid, kirjeldati toimet seksuaalsele diferentseerumisele roti lootel, kuid mitte ahvi lootel.

## **6. FARMATSEUTILISED ANDMED**

### **6.1 Abiainete loetelu**

#### **Tableti sisu:**

Laktoosmonohüdraat

Maisitärklis

Eelželatiniseeritud (maisi)itärklis

Krospovidoon tüüp B

Povidoon K-30 (E 1201)

Polüsorbaat 80 (E 433)

Magneesiumstearaat (E 470b)

#### **Tableti kate:**

Polüvinüülalkohol

Titaandioksiid (E 171)

Makrogool 3350

Talk (E 553b)

Kollane raudoksiid (E 172)

### **6.2 Sobimatus**

Ei kohaldata.

### **6.3 Kõlblikkusaeg**

3 aastat.

### **6.4 Säilitamise eritingimused**

Hoida temperatuuril kuni 30°C.

### **6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu**

Läbipaistvad kuni kergelt läbipaistmatud PVC/PVDC-alumiinium blistrid.

Pakendi suurused:

1 x 21 õhukese polümeerikattega tabletti.  
2 x 21 õhukese polümeerikattega tabletti.  
3 x 21 õhukese polümeerikattega tabletti.  
6 x 21 õhukese polümeerikattega tabletti.  
13 x 21 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**

UAB Orivas  
J. Jasinskio g. 16B  
03163 Vilnius  
Leedu

#### **8. MÜÜGILOA NUMBER**

835914

#### **9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV**

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 27.01.2014  
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 12.09.2018

#### **10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV**

detsember 2018