

## RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

### 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Iamna, 0,06 mg/0,015 mg õhukese polümeerikattega tabletid

### 2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks kollane tablett sisaldab 0,06 mg gestodeeni ja 0,015 mg etüüülöstradioli.  
Valged tabletid ei sisalda toimeaineid.

INN. *Gestodenum, ethinylestradiolum*

#### Teadaolevat toimet omavad abiained

Üks kollane tablett sisaldab 57,61 mg laktoosmonohüdraati ja 0,042 mg sojaletsitiini.  
Üks valge tablett sisaldab 70,897 mg laktoosmonohüdraati.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

### 3. RAVIMVORM

Õhukese polümeerikattega tablett.

Iamna kollane tablett

Ümmargune, sile, õhukese polümeerikattega tablett läbimõõduga 5,5 mm.

Iamna valge tablett (platseebo)

Ümmargune, kaksikkumer tablett läbimõõduga 5,5 mm.

### 4. KLIINILISED ANDMED

#### 4.1 Näidustused

Raseduse vältimine.

Ravimi 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

##### Annustamine

Tablette tuleb võtta blisterpakendil näidatud järjekorras, iga päev enam-vähem samal kellaajal, vajadusel vähese vedelikuga. Tablettide võtmine on pidev. Võtta tuleb üks tablett ööpäevas 28 päeva järjest. Uue pakendiga alustatakse järgmisel päeval pärast viimase tableti võtmist eelmisest pakendist. Menstruatsioonilaadne vereeritus algab enamasti 2...3. päeval pärast platseebotablettide võtmise alustamist ja ei pruugi lõppeda enne järgmise pakendi alustamist.

##### **Kuidas alustada Iamna kasutamist**

- Eelnevalt (viimase kuu vältel) ei ole hormonaalseid rasestumisvastaseid preparaate kasutatud

Tablettide võtmine peab algama naise normaalse tsükli esimesel päeval (menstruaalverejooksu esimene päev).

- Üleminek kombineeritud hormonaalselt kontratseptiivilt (kombineeritud suukaudne kontratseptiiv (KSK), tuperõngas või transdermaalne plaaster)  
Iamnaga tuleb eelistatult alustada päeval, mis järgneb viimasele aktiivsele KSK tabletile (viimane toimeainet sisaldav tablett), kuid hiljemalt eelneva KSK tabletivaba või platseebotablettide perioodi järgsel päeval. Tuperõngalt või transdermaalselt plaastrilt üleminekul tuleb lamnaga alustada eelistatult tuperõnga või plaastri eemaldamise päeval, kuid hiljemalt päeval, mil pidi toimuma järgmine manustamine.
- Üleminek ainult progestageenmeetodilt (progestageeni sisaldav minipill, süste, implantaat) või progestageeni vabastavalt emakasiseselt ravivahendilt  
Naine võib minipillilt ümber lülituda suvalisel päeval (implantaadi või emakasisese süsteemi kasutamisel – selle eemaldamise päeval; süstitava vahendi kasutamisel – päeval, mil peaks tehtama järgmine süst), kuid kõigil neil juhtudel tuleb naisele täiendavalt soovitada barjäärimeetodi kasutamist esimese 7 tableti võtmise päeval.
- Esimese trimestri abordi järgselt  
Alustada võib kohe. Sellisel juhul ei ole vaja täiendavaid rasestumisvastaseid vahendeid kasutada.
- Sünnituse või teise trimestri abordi järgselt  
Soovitav on alustada 21. kuni 28. päeval pärast sünnitust või teise trimestri aborti. Kui alustatakse hiljem, peab naine esimese 7 tableti võtmise päeval soovitavalt kasutama lisaks barjäärimeetodit. Kui vahekord on siiski eelnevalt toimunud, tuleb enne KSK-de kasutamise alustamist välistada rasedus või oodata ära esimene menstruatsioon.

Rinnaga toitvate naiste kohta vt lõik 4.6.

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

Platseebotabletid blisterpakendi viimasest (4.) reast võib jätta arvestamata. Siiski tuleks need ära visata, et mitte tahtmatult pikendada platseebotablettide võtmise faasi. Järgnevad nõuanded kehtivad ainult **võtmata jäänud, toimeaineid sisaldavate tablettide** kohta.

Kui möödunud on **vähem kui 12 tundi** ajast, mil tulnuks võtta tablett, on rasestumisvastane toime säilinud. Võtmata jäänud tablett tuleb võtta niipea, kui see meenub. Edasi tuleb tablette võtta tavalisel kellaajal.

Kui möödunud on **rohkem kui 12 tundi** ajast, mil tulnuks võtta tablett, võib rasestumisvastane toime olla nõrgenenud. Unustatud tablettide korral on vaja järgida kahte põhireeglit:

1. tableti võtmises ei tohi mitte kunagi tekkida pikemat pausi kui 4 päeva.
2. hüpotalamuse-hüpofüüsi-munasari telje adekvaatseks pärssimiseks tuleb tablette võtta pidevalt 7 päeva järjest.

Sellest lähtudes võib anda järgnevaid soovitusi:

- 1. nädal

Kasutaja peab võtma viimase vahelejäänud tableti niipea kui see talle meenub, isegi kui see tähendab kahe tableti võtmist samal ajal. Seejärel tuleb tablettide võtmist jätkata tavalisel ajal. Järgneva 7 päeva jooksul tuleb lisaks kasutada barjäärimeetodit (nt kondoom). Kui eelnenud 7 päeva jooksul oli naine vahekorras, siis tuleb arvestada võimaliku rasedusega. Mida rohkem tablette on vahele jäänud ning mida lähemale jääb see platseebotablettide faasile, seda suurem on rasestumise risk.

- 2. nädal

Kasutaja peab võtma viimase vahelejäänud tableti niipea kui see talle meenub, isegi kui see tähendab kahe tableti võtmist samal ajal. Seejärel tuleb tablettide võtmist jätkata tavalisel ajal. Kui naine on enne võtmata jäänud tabletti 7 päeva jooksul korralikult tablette võtnud, siis puudub vajadus kasutada lisaks teisi rasestumisvastaseid vahendeid. Kui naisel on aga võtmata jäänud rohkem kui üks tablett, tuleb raseduse vältimiseks naisele soovitada lisaks barjäärimeetodi, nt kondoomi kasutamist järgneva 7 päeva jooksul.

- 3. nädal

Rasestumisvastase toime nõrgenemise risk on suur läheneva platsebotablettide perioodi tõttu. Rasedusvastase kaitse nõrgenemist saab siiski vältida, reguleerides tablettide võtmise graafikut. Järgides ühte kahest alltoodud nõuandest, ei teki vajadust rasestumisvastaste lisaabinõude järele. Seda tingimusel, et eelnevad 7 päeva on korralikult tablette võetud. Kui see aga nii ei ole, tuleb järgida kahest alltoodud soovitusel esimest ning kasutada järgmise 7 päeva jooksul ka täiendavat kaitsevahendit.

1. Kasutaja peab võtma viimase vahelejäänud tableti niipea kui see talle meenub, isegi kui see tähendab kahe tableti võtmist samal ajal. Seejärel tuleb jätkata tablettide võtmist tavapärasel ajal, kuni toimeainet sisaldavad tabletid on ära kasutatud. 4 valget platsebotabletti tuleb ära visata. Järgmise pakendiga tuleb alustada kohe. Kasutajal ei teki menstruatsioonilaadset vereeritust tõenäoliselt enne, kui teise pakendi toimeainet sisaldavad tabletid on ära kasutatud, kuid tal võib esineda määriivat vereeritust või läbimurdeverejooksu tablettide võtmise ajal.
2. Naisele võib soovitada ka toimeainet sisaldavate tablettide võtmise lõpetamist käigusolevast pakendist. Seejärel peab ta võtma platsebotablette viimasest reast kuni 4 päeva, arvestades sinna sisse ka tableti võtmata jätmise päeva, ning jätkama uue pakendiga.

Kui naisel jäi tablett võtmata ning sellele järgnevalt ei esinenud platsebotablettide võtmise faasis menstruatsioonilaadset vereeritust, tuleb arvestada võimaliku rasedusega.

### **Nõuanded seedetrakti häirete puhul**

Raskete seedetrakti häirete korral (nt oksendamise või kõhulahtisuse) ei pruugi imendumine olla täielik ning kasutada tuleb täiendavaid rasestumisvastaseid meetmeid. Kui naine oksendab 3...4 tundi pärast toimeainet sisaldava tableti võtmist, tuleb uus (asendus-)tablett võtta niipea kui võimalik. Uus tablett tuleb võimalusel võtta 12 tunni jooksul alates tavapärasest tableti võtmise ajast. Kui on möödunud üle 12 tunni, tuleb rakendada sama skeemi, mida vahelejäänud tableti puhul (vt lõik 4.2 „Mida teha, kui tablett jäi võtmata“). Kui naine ei taha muuta senist tabletivõtmise graafikut, siis peaks ta võtma lisatableti(d) teisest blisterpakendist.

### **Kuidas lükata edasi menstruatsioonilaadse vereerituse aega**

Menstruatsiooni edasilükkamiseks tuleb uue lamna pakendiga alustada ilma eelnevast pakendist platsebotablette võtmata. Tsükli võib pikendada vastavalt soovile kuni teise pakendi toimeainet sisaldavate tablettide lõppemiseni. Tsükli pikendamisega seoses võib esineda määriivat vereeritust või läbimurdevereeritust. Lamna regulaarset võtmist jätkatakse seejärel pärast platsebotablettide faasi.

Kui soovitakse menstruatsioonilaadse vereerituse algust nihutada mõnele teisele nädalapäevale, võib soovitada eelseisva platsebotablettide võtmise faasi lühendamist nii mitme päeva võrra, kui soovitakse. Mida lühemaks jääb platsebotablettide periood, seda väiksem on menstruatsioonilaadse vereerituse esinemise võimalus ning seda suurem on määriiva vereerituse võimalus teise pakendi kasutamise ajal (sarnaselt menstruatsiooni edasilükkamisele).

### Manustamisviis

Suukaudne manustamine.

## **4.3 Vastunäidustused**

KHK-sid ei tohi kasutada järgmiste seisundite esinemisel. Kui mõni neist ilmneb esmakordselt KHK kasutamise ajal, tuleb ravimi kasutamine kohe lõpetada.

- Venosne trombemboolia (VTE) või selle tekkerisk
  - o Venosne trombemboolia - käesolev (antikoagulant-ravil) või anamneesis (nt süvaveenitromboos või kopsuemboolia).
  - o Teadaolev pärilik või omandatud eelsoodumus venoosse trombemboolia tekkeks, nt aktiveeritud C-valgu (APC) resistentsus (sh V faktori Leideni mutatsioon), antitrombiin-III vaegus, C-valgu vaegus, S-valgu vaegus.
  - o Suurem kirurgiline protseduur koos pikaajalise liikumatusega (vt lõik 4.4).
  - o Mitme riskifaktori esinemisest tingitud venoosse trombemboolia kõrge risk (vt lõik 4.4).
- Arteriaalne trombemboolia (ATE) või selle tekkerisk
  - o Arteriaalne trombemboolia - käesolev või anamneesis (nt müokardiinfarkt) või selle eelne seisund (nt stenokardia).
  - o Tserebrovaskulaarne haigus – insult praegu või anamneesis või selle eelne seisund (nt mööduv isheemiline atakk).
  - o Teadaolev pärilik või omandatud eelsoodumus arteriaalse trombemboolia tekkeks, nagu näiteks hüperhomotsüsteineemia ja fosfolipiidivastased antikehad (kardioliipiinivastased antikehad, luupusantikoagulant).
  - o Varem esinenud koldeliste neuroloogiliste sümptomitega migreen.
  - o Suur risk arteriaalse trombemboolia tekkeks mitme riskifaktori esinemise tõttu (vt lõik 4.4) või kui esineb üks tõsine riskifaktor näiteks:
    - vaskulaarsete sümptomitega suhkurtõbi;
    - raske hüpertensioon;
    - raske düslipoproteineemia.
- Käesolevalt või anamneesis raske maksahaigus, kuni maksafunktsiooni näitajad ei ole normaliseerunud.
- Maksakasvaja (hea- või pahaloomuline) käesolevalt või anamneesis.
- Teadaolev või kahtlustatav hormoon-sõltuv suguelundite või rinnanäärmete pahaloomuline seisund.
- Ebaselge etioloogiaga vaginaalne veritsus.
- Ülitundlikkus toimeainete või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes.
- Patsiendid, kes on allergilised letsitiini (soja) suhtes.

Iamna kasutamine samaaegselt ombitasviiri/paritapreviiri/ritonaviiri ja dasabuviiri sisaldavate ravimpreparaatidega on vastunäidustatud (vt lõigud 4.4 ja 4.5).

#### 4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

##### **Hoiatused**

###### *Üldist*

Naisi tuleb teavitada, et KSK-d ei kaitse HIV (AIDS) ega teiste sugulisel teel levivate infektsioonide eest.

Mis tahes allpool nimetatud seisundi või riskifaktori esinemisel tuleb Iamna 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 Iamna kasutamine tuleb katkestada. Teadaoleva või kahtlustatava VTE või ATE korral tuleb KHK-de kasutamine lõpetada. Antikoagulantravi alustamisel tuleb alustada adekvaatse alternatiivse kontratseptsiooniga antikoagulantravi (kumariinid) teratogeensuse tõttu.

##### **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 väikseima VTE tekkeriskiga. Teistel ravimitel, nt Iamnal, võib VTE risk olla kuni kaks korda suurem. Otsus mis tahes ravimi kasutamise kohta, mis ei ole väikseima VTE tekkeriskiga, tuleb teha alles pärast naisega nõu pidamist, veendumaks, et ta mõistab Iamna kasutamisega seotud VTE tekkeriski; seda, kuidas tema olemasolevad riskifaktorid seda riski mõjutavad ja et tema VTE tekkerisk on kõige suurem 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.

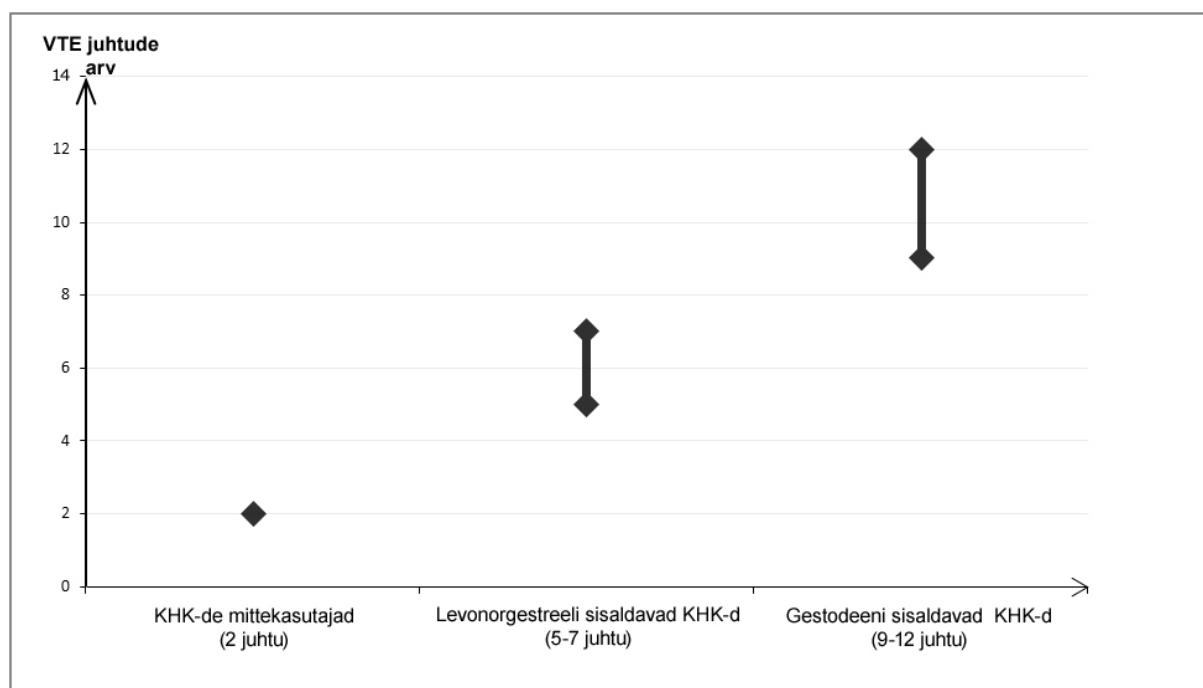
Naistel, kes ei kasuta KHK-d ja ei ole rasedad, tekib VTE ühe aasta jooksul ligikaudu kahel naisel 10 000-st. Sõltuvalt olemasolevatest riskifaktoritest (vt allpool), võib see risk olla individuaalselt ka palju suurem.

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

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

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

#### VTE juhtude arv 10 000 naise kohta ühes aastas



Väga harva on KHK-de kasutajatel teatatud tromboosi esinemisest teistes veresoontes, nt maksa, mesenteriumi, 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).

<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.

Iamna on vastunäidustatud, kui naisel on mitu riskifaktorit, mille tõttu on risk venoosse tromboosi tekkeks suur (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**

<b>Riskifaktor</b>	<b>Märkus</b>
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  Märkus: ajutine liikumatus, sh lennureis kestusega üle 4 tunni, võib samuti olla VTE riskifaktoriks, eriti naistel, kellel esineb ka teisi riskifaktoreid	Nendel juhtudel on soovitatav pilli 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 Iamna 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 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 jalgas, 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, 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). Imna on vastunäidustatud, kui naisel on üks tõsine või mitu ATE riskifaktorit, mille tõttu on tal suur 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*

<b>Riskifaktor</b>	<b>Märkus</b>
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 tungival 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 kahtlusel 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 soovitada naistele kohest arsti poole pöördumist ning tervishoiutöötajate teavitamist sellest, et ta kasutab KHK-d.

Tserebrovaskulaarse haiguse sümptomid võivad olla:

- äkki tekkinud tuimus või nõrkus näos, käsivarres või jalas, eriti ühel kehapoolel;
- äkki tekkinud kõndimisraskus, pearinglus, tasakaalu- või koordinatsioonihäired;
- äkki tekkinud segasusseisund, rääkimis- või mõistmisraskus;
- äkki tekkinud nägemishäire ühes või mõlemas silmas;

- äkki tekkinud, tugev või pikaajaline teadmata põhjusega peavalu;
- teadvusekaotus või minestamine krampidega või ilma.

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

Müokardiinfarkti sümptomid võivad olla:

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

## Kasvajad

### *Rinnanäärmevähk*

54 epidemioloogilise uuringu metaanalüüs näitas, et rinnanäärmevähi diagnoosi suhteline risk oli veidi suurem suukaudsete kontratseptiivide kasutajate hulgas. See suurenenud risk ei näi sõltuvat kasutamise kestusest.

Suurenenud risk on mööduv ja kaob 10 aasta jooksul pärast suukaudsete kontratseptiivide kasutamise lõpetamist.

Võimalik, et suukaudseid kontratseptiive kasutavate naiste regulaarsem kliiniline jälgimine koos varasema diagnoosimise suurema tõenäosusega võib mängida olulist rolli diagnoositud rinnanäärmevähi suuremas arvus.

Kuna rinnanäärmevähk tekib alla 40-aastastel naistel harva, on rinnanäärmevähi diagnooside arv KSK-de kasutajatel (ka hiljuti kasutanutel) väike võrreldes eluaegse rinnanäärmevähi riskiga. KSK-sid kasutanud naistel on diagnoositud rinnanäärmevähid kliiniliselt vähem kaugelearenenud kui kasvajad KSK-sid mitte kunagi kasutanud naistel.

### *Emakakaelavähk*

Mõnedes epidemioloogilistes uuringutes on kirjeldatud emakakaelavähi riski suurenemist pikaajalistel KSK-de kasutajatel, kuid siiani on lahkarvamused, mil määral võib see leid olla seotud seksuaalkäitumisega ja muude teguritega, nagu inimese papilloomviirus (*human papilloma virus*, HPV).

Kirjanduse andmed ei piira suukaudse kontratseptsiooni kasutamist, sest saadav kasu kaalub üles võimalikud riskid.

Lisaks vähendavad suukaudsed kontratseptiivid munasarja ja endomeetriumi kasvaja riski.

### *Maksakasvajad/maksahaigused*

KSK-de kasutajatel on harva teatatud maksa healoomulistest kasvajatest (nt koldeline nodulaarne hüperplaasia, maksa adenoomid) ja veel harvem maksa pahaloomulistest kasvajatest. Üksikjuhtudel on need kasvajad põhjustanud eluohtlikke kõhuõõne verejookse.

Nii raseduse korral kui ka KSK-de kasutamisel võib esineda või süveneda kolestaas, kuid seost KSK-de kasutamisega ei saa kindlalt väita.

KSK-de kasutamisel on teatatud maksa ja sapiteede häiretest. Ägedate või krooniliste maksatalitluse häirete tõttu võib olla vajalik KSK-de kasutamine katkestada kuni maksafunktsiooni näitajate normaliseerumiseni.



## **Peavalu**

Migreeni tekkel või ägenemisel või korduva, püsiva või raske uut tüüpi peavalu esinemisel tuleb KSK-de kasutamine lõpetada ja selgitada välja peavalude põhjus.

## **Vererõhu tõus**

KSK-sid kasutataval naistel on aeg-ajalt teatatud vererõhu tõusust.

Olemasoleva või varasema hüpertensiooniga või hüpertensiooniga seotud haigustega (sh teatud neeruhaigused) naistele on soovitatav kasutada muud kontratseptiooni meetodit. Kui sellistel juhtudel kasutatakse KSK-sid, on soovitatav hoolikas jälgimine ja vererõhu märkimisväärse tõusu korral tuleb KSK-de kasutamine lõpetada.

## **Muud seisundid**

### **Meditsiiniline läbivaatus/konsultatsioon**

Enne lamna alustamist või taasalustamist tuleb naiselt võtta täielik meditsiiniline anamnees (sh perekonna anamnees) ja välistada rasedus. Tuleb mõõta vererõhku ja teostada meditsiiniline 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 lamna riskile võrreldes teiste KHK-dega, VTE ja ATE sümptomite, teadaolevatele riskifaktoritele ja sellele, mida teha tromboosi kahtluse korral.

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

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

Kliinilistes uuringutes on täheldatud rasedusega mitteseotud amenorröad 7% tsüklitest (24% naistest kliiniliste uuringute koguperioodil) ja järjestikuseid menstruaatsioonita tsükleid 3,6% naistest. Amenorröa tõttu katkestas ravi 1% naistest.

Lamna võtmisel vastavalt juhistele ei ole ühe menstruaatsioonita tsükli tekke korral vajadust ravi katkestamiseks ja rasedustesti tegemiseks. Kui lamnat ei ole võetud ettenähtud viisil või amenorröa tekib pikaajalise korrapärase menstruaalveritsuse järel, tuleb välistada rasedus.

Kõikide KSK-de kasutamisel võib esineda ebaregulaarset vereeritust (määriv vereeritus või läbimurdeveritsus), eriti esimeste kasutamiskuude jooksul. Seetõttu on mis tahes ebaregulaarset veritsust oluline uurida pärast ligikaudu kolmetsüklilist ravimiga kohanemise perioodi. Kui ebaregulaarsed veritsused jäävad püsima või tekivad pärast varasemaid regulaarseid tsükleid, tuleb arvestada mittehormonaalse põhjusega ning rakendada asjakohaseid diagnostilisi meetmeid pahaloomulise kasvaja või raseduse välistamiseks. Nende hulka võib kuuluda ka emakaõõne puhastus.

KSK-de kasutamisel on teatatud depressioonist. KSK-sid kasutavad naised, kellel on anamneesis depressioon, vajavad hoolikat jälgimist.

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.

Kui raseduse või KSK kasutamisel on tekkinud melasme/kloasme, peab seisundi ägenemise ärahoidmiseks vältima kokkupuudet päikesevalgusega.

Kõhulahtisuse ja/või oksendamise korral võib KSK hormooni imendumine väheneda (vt lõik 4.2).

### ALAT aktiivsuse tõus

Patsientidel, kes said kliinilistes uuringutes C-hepatiidi viirusinfektsiooni vastast ravi ombitasviiri/paritapreviiri/ritonaviiri ja dasabuviiri sisaldavate ravimitega koos ribaviriiniga või ilma, täheldati transaminaaside (ALAT) aktiivsuse suurenemist rohkem kui 5 korda normvahemiku ülemisest piirväärtusest sagedamini naistel, kes kasutasid etinüülöstradioli sisaldavaid ravimeid, nagu kombineeritud hormonaalseid kontratseptiivid (KHK) (vt lõigud 4.3 ja 4.5).

**See ravim sisaldab laktoosi.** Harvaesineva päriliku galaktoositalumatusega, täieliku laktaasipuudulikkusega või glükoos-galaktoosi imendumishäirega patsiendid ei tohi seda ravimit võtta.

Iamna sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi ühes annuses, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

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

Märkus: võimalike koostoimete kindlakstegemiseks tuleb lugeda samaaegselt kasutatavate ravimite ravimiinfot.

- Teiste ravimite toime Iamna

Koostoimed võivad tekkida ravimitega, mis indutseerivad mikrosomaalseid ensüüme, mille tulemusena võib kiireneeda suguhormoonide kliirens ja tekkida läbimurdeveritsus ja/või ebaõnnestuda kontratseptsioon.

#### Ravi

Ensüümiinduktsiooni võib täheldada juba mõne päeva möödudes pärast ravi alustamist. Maksimalne ensüümiinduktsioon on üldiselt nähtav mõne nädala pärast. Pärast ravi lõpetamist võib ensüümiinduktsioon püsida ligikaudu 4 nädalat.

#### Lühiajaline ravi

Naised, keda ravitakse samaaegselt ensüüme indutseeriva ravimiga, peavad lisaks KSK-le kasutama ajutiselt ka barjäärimeetodit või valima muu rasestumisvastase meetodi. Barjäärimeetodit tuleb kasutada ravimite koosmanustamise kogu aja vältel ning 28 päeva pärast ravi lõpetamist. Kui medikamentoosne ravi kestab kauem kui KSK blisterpakendist lõpevad toimeainet sisaldavad tabletid, tuleb platseebotabletid ära visata ning alustada kohe järgmise KSK pakendi kasutamist.

#### Pikaajaline ravi

Pikaajalise ravi korral maksaensüüme indutseerivate ravimitega on soovitatav kasutada teist, usaldusväärset mittehormonaalset rasestumisvastast vahendit.

Kirjanduse andmetel on esinenud järgnevaid koostoimeid.

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

barbituraadid, bosentaan, karbamasepiin, fenütoin, pirimidoon, rifampitsiin ja HIV ravimid ritonaviir, nevirapiin ja efavirens ning võib-olla ka felbamaat, griseofulviin, okskarbasepiin, topiramaat ja naistepuna (*Hypericum perforatum*) sisaldavad preparaadid.

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

KSK-dega koosmanustamisel võivad mitmed HIV/HCV-proteaasi inhibiitorid ja mitte-nukleosiidsed pöördtranskriptaasi inhibiitorid suurendada või vähendada östrogeeni või progestiini plasmakontsentratsiooni. Nende muutuste mõjud võivad mõnel juhul olla kliiniliselt olulised.

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

*KSK-de kliirensit vähendavad ained (ensüümi inhibiitorid):*

Ensüümi inhibiitoritega võimalike koostoimete kliiniline tähtsus ei ole teada.

Samaaegne tugevate CYP3A4 inhibiitorite manustamine võib suurendada östrogeeni või progestiini või mõlema plasmakontsentratsiooni.

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

- Iamna toime teistele ravimitele

KSK-d võivad mõjutada teatud teiste toimeainete metabolismi. Toimeainete kontsentratsioonid plasmas ja kudedes võivad vastavalt kas suureneada (nt tsüklosporiin) või väheneda (nt lamotrigiin).

Kliinilised andmed näitavad, et etüüülöstradiool inhibeerib CYP1A2 substraatide kliirensit, põhjustades nõrga (nt teofülliin) või mõõduka (nt tisanidiin) plasmakontsentratsiooni suurenemise.

#### Farmakodünaamilised koostoimed

Samaaegne kasutamine ombitasviiri/paritapreviiri/ritonaviiri ja dasabuviiri sisaldavate ravimpreparaatidega (koos ribaviriiniga või ilma) võib suurendada maksaensüümi ALAT aktiivsuse tõusu riski (vt lõigud 4.3 ja 4.4).

Seetõttu peavad Iamnat kasutavad naised enne ravi alustamist nimetatud ravimite kombinatsiooniga ülemineva alternatiivsele rasestumisvastasele meetodile (nt ainult progestageeni sisaldavad kontratseptiivid või mittehormonaalsed vahendid). Iamna kasutamist võib uuesti alustada kaks nädalat pärast ravi lõpetamist nimetatud ravimite kombinatsiooniga.

- Laboratoorsed analüüsid

Rasestumisvastaste steroidide kasutamine võib mõjutada teatud laboratoorsete analüüsides tulemusi, sh maksa-, kilpnäärme-, neerupealise- ja neerufunktsiooni biokeemilisi näitajaid, (kandja)valkude plasmaväärtust (näiteks kortikosteroide siduv globuliin ja lipiid/lipoproteiinfraktsioonid), süsivesikute ainevahetuse näitajaid, hüübimise ja fibrinolüüsi näitajaid, seerumi folaadisisalduse langus. Muutused jäävad üldiselt labori normaalsete väärtuste vahemikesse.

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

### Fertiilsus

Iamna on näidustatud raseduse vältimiseks.

### Rasedus

Iamnat ei ole näidustatud raseduse ajal.

Kui naine rasestub Iamna tablettide võtmise ajal, tuleb kasutamine otsekohe lõpetada.

Siiski enamikus epidemioloogilistes uuringutes ei ole leitud sünnidefektide riski suurenemist lastel, kelle emad võtsid enne rasedust rasestumisvastaseid pille, ega mingeid teratogeenseid toimeid, kui rasestumisvastaseid pille võeti tahtmatult raseduse algjärgus.

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

### Imetamine

Rasestumisvastased pillid võivad mõjutada imetamist, kuna võivad vähendada rinnapiima teket ja muuta selle koostist. Seega ei ole üldjuhul soovitatav kasutada suukaudseid kombineeritud kontratseptiive enne, kui imetav ema on lapse rinnast võõrutanud. Väike kogus rasestumisvastaseid

steroidhormoone ja/või nende metaboliite võib eritada rinnapiima. Need kogused võivad mõjutada imikut.

#### 4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Etüüülöstradioli/gestogeeni mõju kohta autojuhtimisele ja masinate kasutamisele ei ole uuringuid läbi viidud. Eeldatavasti ei mõjuta etüüülöstradiol/gestogeen autojuhtimise või masinatega töötamise võimet. Teatatud on pearinglusest. Patsiendid peavad olema ettevaatlikud, kuni nad on kindlad, et lamna neid tegevusi ei mõjuta.

#### 4.8 Kõrvaltoimed

##### Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

KHK-sid kasutavatel naistel on kirjeldatud arteriaalse ja venoosse tromboosi ning trombembooliliste juhtude, sh müokardi infarkti, insuldi, transitoorse isheemilisi ataki, venoosse tromboosi ja kopsuarteri trombemboolia suurenenud riski. Neid on täpsemalt kirjeldatud lõigus 4.4.

##### Ohutusprofiili kokkuvõte

KSK-de kasutajatel on teatatud järgmistest kõrvaltoimetest:

Tõsiste kõrvaltoimete kohta KSK kasutajatel vt lõigust 4.4.

Kliinilistes uuringutes täheldati amenorröad 15% naistest (vt lõik 4.4).

Etüüülöstradiol/gestogeeni kasutavatel naistel III faasi kliinilistes uuringutes ja turuletulekujärgse järelevalve käigus kõige sagedamini (rohkem kui 10%) teatatud kõrvaltoimed olid peavalu, sh migreen, kõhuvalu, rindade valulikkus ja hellus.

Muud kõrvaltoimed, millest on teatatud KSK-d kasutavatel naistel:

Organsüsteemi klass	Väga sage > 1/10	Sage ≥ 1/100 kuni < 1/10	Aeg-ajalt ≥ 1/1000 kuni < 1/100	Harv ≥ 1/10 000 kuni < 1/1000	Teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel)
Hea-, pahaloomulised ja täpsustamata kasvaja (sh tsüstid ja polüübid)					Hepatotsellulaarne kartsinoom ja healoomulised maksakasvaja (nt fokaalne nodulaarne hüperplasia, maksa adenoom)
Infektsioonid ja infestatsioonid		Vaginiit, sh kandidiaas			

Immuunsüsteemi häired					Anafülaktilised/ anafülaktoidsed reaktsioonid, sh väga harvadel juhtudel angioödem, rasked reaktsioonid hingamisteede ja vereringe sümptomite ja urtikaariaga
Ainevahetus- ja toitumishäired			Söögiisu suurenemine, söögiisu vähenemine		Glükoositaluvuse häired
Psühhiaatrilised häired		Muutunud meeleolu, sh depressioon, närvilisus, libiido häired			
Närvisüsteemi häired	Peavalu, sh migreenid	Pearinglus			Optiline neuriit, Korea ägenemine
Silma kahjustused					Kontaktläätsede talumatus
Vaskulaarsed häired			Varikoosete veenide seisundi halvenemine	Venoosne trombemboolia ja arteriaalne trombemboolia	
Seedetrakti häired		Iiveldus, oksendamine, kõhupuhitus		Pankreatiit	Isheemiline koliit, võimalik põletikulise soolehaiguse ägenemine, kõhukrambid
Maksa ja sapiteede häired				Maksa ja sapiteede häired (nt hepatiit, maksafunktsiooni häired), biliaarne litiaas <sup>1</sup> , sapipõie haigus <sup>2</sup>	Kolestaatiline ikterus, kolestaas <sup>1</sup>
Naha ja nahaaluskoe kahjustused		Akne, lööve, alopeetsia	Kloasmid, mis võivad olla püsivad, hirsutism		Multiformne erüteem, nodoosne erüteem
Lihaste, luustiku ja sidekoe häired					Süsteemse erütematoosluupuse süvenemine

Neerude ja kuseteede häired					Hemolüütilis-ureemiline sündroom
Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired		Läbimurdeveritsus, määriv veritsus, düsmenorröa, menstruaalvere koguse muutused, emakakaela ektroopioni ja sekretsiooni muutused, amenorröa	Sekreedi eritumine rindadest, rindade suurenemine		
Kaasasündinud, perekondlikud ja geneetilised häired					Porfüüria ägenemine
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid		Vedelikupeetus/tursed			
Uuringud		Kehakaalu tõus, kehakaalu langus	Vererõhu tõus, lipiidisisalduse suurenemine	Seerumi folaadisisalduse vähenemine <sup>3</sup>	

<sup>1</sup> KSK-d võivad halvendada olemasolevat sapikivitõbe ja kolestaasi.

<sup>2</sup> KSK-d võivad halvendada olemasolevat sapipõiehaigust ja eelnevalt asümptomaatilistel naistel kiirendada haiguse arengut.

<sup>3</sup> Ravi KHK-ga võib vähendada seerumi folaadisisaldust. See võib olla kliiniliselt oluline juhul, kui naine rasestub lühikese aja jooksul pärast ravi lõpetamist KHK-ga.

#### *Koostoimed*

Läbimurdeveritsus ja/või kontratseptsiooni ebaõnnestumine võivad olla tingitud suukaudsete kontratseptiivide koostoimest teiste ravimitega (ensüümide indutseerijad) (vt lõik 4.5).

#### Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

KHK-sid kasutavatel naistel on täheldatud suuremat riski arteriaalsete ja venoosete trombootiliste ja trombembooliliste juhtude tekkeks, sh müokardiinfarkt, insult, mööduv isheemiline atakk, venoosne tromboos ja kopsuemboolia. Neid seisundeid on põhjalikumalt kirjeldatud lõigus 4.4.

KSK-sid kasutavatel naistel on teatatud järgmistest tõsistest kõrvaltoimetest, millest oli eespool juttu lõigus 4.4 „Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel“:

- Hüpertensioon;
- Maksakasvajad;
- Seisundite ilmumine või ägenemine, mille puhul otsene seos KSK kasutamisega ei ole kindel: Crohni tõbi, haavandiline koliit, epilepsia, migreen, emakamüoom, porfüüria, süsteemne erütematoosne luupus, gestatsioonih herpes, Sydenhami korea, hemolüütilis-ureemiline sündroom, kolestaatiline ikterus;
- Kloasmid;
- Ägedad või kroonilised maksafunktsiooni häired, mille korral on vajalik katkestada KSK kasutamine kuni maksafunktsiooni markerite normaliseerumiseni.
- Päriliku angioödeemiga naistel võivad eksogeensed östrogeenid indutseerida või ägestada angioödeemi sümptomeid.

Rinnanäärmevähi diagnoosi esinemissagedus on suukaudsete kontratseptiivide kasutajate seas pisut suurem. Kuna rinnanäärmevähi esineb alla 40-aastaste naiste seas harva, siis on lisajuhtude arv võrreldes üldise rinnanäärmevähi riskiga vähene. Põhjuslik seos KSK kasutamisega on teadmata. Lisainfot vt lõigud 4.3 ja 4.4.

#### Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada [www.ravimiamet.ee](http://www.ravimiamet.ee) kaudu.

### **4.9. Üleannustamine**

Siiani puudub kogemus lamna üleannustamise kohta. Kombineeritud suukaudsete kontratseptiivide üldiste andmete põhjal võib toimeainet sisaldavate tablettide üleannustamisel esineda iiveldus, oksendamine ja vaginaalne veritsus. Vereeritus võib isegi esineda ka seda ravimit kogemata võtnud tütarlastel, kellel menstruatsioon pole veel alanud. Antidoot puudub ja ravi peab olema sümptomaatiline.

## **5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED**

### **5.1 Farmakodünaamilised omadused**

Farmakoterapeutiline rühm: suguhormoonid ja genitaalsüsteemi modulaatorid, gestageenide ja östrogeenide fikseeritud kombinatsioonid, ATC kood: G03AA10

#### Toimemehhanism

Etüüülöstradiool/gestodeen 15/60 mikrogrammi puhul on üldine Pearl indeks (rasedused, mis on tekkinud meetodi ebaõnnestumisel + patsiendi vea tõttu meetodi kasutamisel) 0,24 (95% usaldusvahemik 0,04...0,57).

KSK-de kontratseptiivne toime põhineb mitmete erinevate tegurite koostoimel. Kõige tähtsamateks teguriteks on nende seas ovulatsiooni pärssimine ja endomeetriumi muutused.

### **5.2 Farmakokineetilised omadused**

#### **Etüüülöstradiool**

##### Imendumine

Etüüülöstradiool imendub suukaudsel manustamisel kiiresti ja täielikult. Pärast 1,5 mikrogrammi manustamist saavutatakse maksimaalne kontsentratsioon plasmas 30 pikogrammi/ml 1...1,5 tunniga. Etüüülöstradiool läbib ulatuslikult esmase maksapassaaži, mis võib indiviiditi oluliselt erineda. Absoluutne biosaadavus on ligikaudu 45%.

##### Jaotumine

Etüüülöstradiooli näiv jaotusruumala on 15 l/kg ja seonduvus plasmavalkudega ligikaudu 98%. Etüüülöstradiool indutseerib suguhormoone siduvate globuliinide (*sex-hormone binding globulins*, SHBG) ja kortikoide siduvate globuliinide (*corticoid-binding globulins*, CBG) sünteesi maksas. Ravi ajal 15 mikrogrammi etüüülöstradiooliga suureneb SHBG kontsentratsioon plasmas väärtuselt 86 nmol/l väärtuseni ligikaudu 200 nmol/l.

##### Biotransformatsioon

Etüüülöstradiool metaboliseerub täielikult (metaboolne plasma kliirens on ligikaudu 10 ml/min/kg). Moodustunud metaboliidid erituvad uriiniga (40%) ja väljaheitega (60%).

*In vitro* on etüüülöstradiool CYP2C19, CYP1A1 ja CYP1A2 pöörduv inhibiitor, aga ka mehhanismipõhine CYP3A4/5, CYP2C8 ja CYP2J inhibiitor.

#### Eritumine

Etüüülöstradiooli eritumise poolväärtusaeg on ligikaudu 15 tundi. Muutumatu kujul olulist etüüülöstradiooli eritumist ei toimu. Etüüülöstradiooli metaboliidid erituvad uriiniga ja sapiga suhtes 4:6.

#### Püsiv plasmakontsentratsioon

Püsiv plasmakontsentratsioon saabub ravitsükli teises pooles ning etüüülöstradiooli sisaldus seerumis akumuleerub ligikaudu 1,4...2,1 korda.

#### **Gestodeen**

#### Imendumine

Gestodeen imendub suukaudsel manustamisel kiiresti ja täielikult. Absoluutne biosaadavus on ligikaudu 100%. Pärast 60 mikrogrammi gestodeeni üksikannuse suukaudset manustamist saabub maksimaalne plasmakontsentratsioon 2 ng/ml ligikaudu 60 minutiga. Kontsentratsioon plasmas sõltub oluliselt SHBG kontsentratsioonist.

#### Jaotumine

Pärast 60 mikrogrammi üksikannuse manustamist on gestodeeni näiv jaotusruumala 1,4 l/kg. 30% seondub plasma albumiiniga ja 50...70% seondub SHBG-ga.

#### Biotransformatsioon

Gestodeen metaboliseerub ulatuslikult steroidide metaboolse raja kaudu. Pärast 60 mikrogrammi üksikannust on metaboolne kliirens ligikaudu 0,8 ml/min/kg. Moodustunud mitteaktiivsed metaboliidid erituvad uriini (60%) ja väljaheitega (40%).

#### Eritumine

Gestodeeni näiv eliminatsiooni poolväärtusaeg on ligikaudu 13 tundi. Poolväärtusaeg pikeneb 20 tunnini, kui gestodeeni manustatakse koos etüüülöstradiooliga.

#### Püsiv plasmakontsentratsioon

Pärast mitmekordset manustamist koos etüüülöstradiooliga suureneb kontsentratsioon plasmas ligikaudu 2...4 korda.

### **5.3 Prekliinilised ohutusandmed**

Toksikoloogilised uuringud on tehtud toimeainetega eraldi ja nende kombinatsiooniga.

Ägeda toksilisuse loomkatsed ei näidanud juhuslikust üleannustamisest põhjustatud ägedate sümptomite riski.

Üldise ohutuse uuringutes ei täheldatud pärast ravimi mitmekordset manustamist mingeid toimeid, mis viitaksid ootamatule ohule inimesel.

Pikaajalise ja korduva annuse kartsinogeensuse uuringutes ei leitud mingeid viiteid kartsinogeensusele, kuid vajalik on meeles pidada, et suguhormoonid võivad soodustada teatud kudede arengut hormoonsõltuvaks kasvajaks.

Teratogeensuse uuringud ei ole tuvastanud mingit erilist riski, kui östrogeen-progestoogeni kombinatsiooni kasutatakse õigesti, siiski tuleb ravimi võtmise kohe lõpetada, kui seda võetakse raseduse algjärgus teadmatult.

Mutageensuse uuringud ei ole näidanud etüüülöstradioolil ega gestodeenil mutageenseid toimeid.



## **6. FARMATSEUTILISED ANDMED**

### **6.1 Abiainete loetelu**

#### **Toimeaineid sisaldavad tabletid (kollased tabletid):**

##### Tableti sisu:

Laktoosmonohüdraat  
Mikrokristalliline tselluloos (E460)  
Kaaliumpolakriliin  
Magneesiumstearaat (E572)

##### Tableti kate:

Polüvinüülalkohol (E1203)  
Titaandioksiid (E171)  
Sojaletsitiin (E322)  
Talk (E553b)  
Kollane raudoksiid (E172)  
Ksantaankummi (E415)

#### **Platseebotabletid (valged tabletid):**

Laktoosmonohüdraat  
Povidoon K25 (E1201)  
Naatriumtärklisglükolaat (tüüp A)  
Veevaba kolloidne ränidioksiid (E551)  
Veevaba alumiiniumoksiid  
Magneesiumstearaat (E572)

### **6.2. Sobimatus**

Ei kohaldata.

### **6.3. Kõlblikkusaeg**

3 aastat

### **6.4 Säilitamise eritingimused**

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel temperatuuri eritingimusi. Hoida blister välispakendis, valguse eest kaitstult.

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

Läbipaistev või kergelt läbipaistmatu PVC/PVdC-alumiiniumblister.

#### **Pakendi suurused:**

1 x 28 (24 aktiiv- pluss 4 platseebo-) õhukese polümeerikattega tabletti  
3 x 28 (24 aktiiv- pluss 4 platseebo-) õhukese polümeerikattega tabletti  
6 x 28 (24 aktiiv- pluss 4 platseebo-) õhukese polümeerikattega tabletti

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

### **6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks**

Erinõuded puuduvad.

**7. MÜÜGILOA HOIDJA**

Sandoz d.d.  
Verovškova 57  
SI-1000 Ljubljana  
Sloveenia

**8. MÜÜGILOA NUMBER**

900215

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

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 12.01.2016  
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 30.12.2020

**10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV**

detsember 2020