

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

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

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 2 mg dienogesti ja 0,03 mg etüüülöstradioli.

INN. *Dienogestum, ethinylestradiolum*

Teadaolevat toimet omavad abiained: laktoosmonohüdraat (54,6 mg), glükoos (0,085 mg), sojaletsitiin (0,031 mg).

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Õhukese polümeerikattega tablett.

Valged või kollakasvalged, ümmargused, kaksikkumerad õhukese polümeerikattega tabletid.

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.

Ammily 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

Kombineeritud suukaudsete kontratseptiivide õigel kasutamisel on rasestumise võimalus ligikaudu 1% aastas. Juhul kui unustatakse tablett võtta või neid ei kasutata vastavalt juhendile, võib rasestumise tõenäosus suurenedada.

Kuidas Ammily't võtta

Tablett tuleb sisse võtta iga päev enam-vähem samal kellaajal, vajadusel koos vähesese vedelikuga. Üks tablett tuleb võtta 21 päeva järjest iga päev. Enne iga järgneva blisterpakendiga alustamist tuleb pidada 7-päevane tabletivaba periood, mille jooksul esineb tavaliselt menstruaatsioonilaadne vereeritus. See algab tavaliselt 2...3. päeval pärast viimase tableti võtmist ning ei pruugi lõppeda enne järgmise pakendi alustamist.

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

Arvestades kontratseptsiooni näidustuse põhimõtteid, on soovitatav pikaajaline kasutamine.

Kuidas alustada Ammily kasutamist

Eelmisel kuul ei ole hormonaalseid rasestumisvastaseid preparaate kasutatud

Õhukese polümeerikattega tablettide võtmist tuleb alustada alates menstruaaltsükli esimesest päevast (menstruatsiooni esimene päev loetakse päevaks 1). Alustada võib ka 2...5. menstruaaltsükli päeval, kuid siis tuleb rasestumisvastase meetodina esimese 7 päeva jooksul kasutada lisaks barjäärimeetodit.

Üleminekul teistelt kombineeritud hormonaalsetelt rasestumisvastastelt vahenditelt (kombineeritud suukaudne kontratseptiiv/KSK, tuperõngas, transdermaalne plaaster)

Eelistatult tuleb Ammily'ga alustada päeval, mis järgneb viimasele eelnevalt kasutatud toimeainet sisaldavale KSK tabletile, kuid hiljemalt eelneva KSK tabletivaba või platseebotablettide perioodi järgsel päeval. Tuperõngalt või transdermaalselt plaastrilt üleminekul tuleb Ammily'ga alustada eelistatult tuperõnga või plaastri eemaldamise päeval, kuid hiljemalt päeval, mil pidi toimuma järgmine manustamine.

Üleminekul ainult progestageenmeetodilt (minipill, süst, implantaat) või progestageeni vabastavalt intrauteriinselt ravivahendilt (IUR)

Naine võib minipillilt ümber lülituda vabalt valitud päeval (implantaadi või emakasisese süsteemi kasutamisel - selle eemaldamise päeval; süstitava vahendi kasutamisel - päeval, mil peaks tehtama järgmine süst), kuid kõigil neil juhtudel tuleb naisele soovitada täiendavate rasestumisvastaste kaitsevahendite (barjäärimeetod) kasutamist esimese 7 tableti võtmise päeval.

Pärast esimese trimestri aborti

Ravimi kasutamist võib alustada kohe. Selliselt toimides ei ole muid rasestumisvastaseid meetodeid vaja kasutada.

Sünnituse või teise trimestri aborti järel

Imetavad naised, vt lõik 4.6.

Naisele tuleb soovitada alustada võtmist 21...28 päeva pärast sünnitust või teise trimestri aborti. Kui alustatakse hiljem, tuleb naisele soovitada esimese 7 päeva jooksul lisaks kasutada barjäärimeetodit. Kui seksuaalvahekord on juba toimunud, tuleb enne KSK tablettide võtmise alustamist välistada rasedus või oodata ära esimene menstruatsioon.

Mida teha, kui tablett jäi võtmata

Kui möödunud on **vähem kui 12 tundi**, siis ei ole lisameetodi kasutamine vajalik. Võtmata jäänud tablett tuleb manustada niipea kui võimalik ning edasi tuleb tablette võtta tavalisel kellaajal.

Kui möödunud on **rohkem kui 12 tundi**, võib rasestumisvastane toime olla nõrgenenud. Sel juhul on vaja meeles pidada järgnevaid põhireegleid:

1. Tableti võtmises ei tohi tekkida pikemat pausi kui 7 päeva.
2. Hüpotalaamus-hüpofüüs-munasari telje adekvaatseks pärssimiseks on vajalik ilma katkestamata 7 päeva järjest tablette võtta.

Sellest lähtudes võib anda järgnevat nõu igapäevaseks kasutamiseks:

Esimene nädal

Vahelejäänud tablett tuleb sisse võtta niipea, kui see meenub, isegi kui see tähendab kahe tableti võtmist samal päeval. Edasi tuleb tablette võtta tavalisel ajal. Järgneva 7 päeva jooksul tuleb kasutada lisakaitsemeetodit (näiteks kondoom). Kui eelnenud 7 päeva jooksul toimus suguline vahekord, tuleb

arvestada võimaliku rasedusega. Mida rohkem tablette on vahele jäänud ja mida lähemale jääb see tabletivabale perioodile, seda suurem on risk rasestuda.

Teine nädal

Vahelejäänud tablett tuleb sisse võtta niipea, kui see meenub, isegi kui see tähendab kahe tableti võtmist samal päeval. Edasi tuleb tablette võtta tavalisel ajal. Kui unustatud tabletile eelnenud 7 päeva jooksul on korralikult tablette võetud, puudub raseduse vältimiseks lisakaitsemeetodi kasutamise vajadus. Kui võtmata on jäänud rohkem kui 1 tablett või tablettide võtmine ei ole toimunud regulaarselt, tuleb järgneva 7 päeva jooksul kasutada raseduse vältimiseks lisakaitsevahendeid.

Kolmas nädal

Läheneva tabletivaba perioodi tõttu on rasestumisvastase toime vähenemise risk väga suur. Vähenenud rasestumisvastast kaitset saab siiski vältida, reguleerides tablettide võtmise graafikut. Järgides ühte kahest alljärgnevast meetodist ja tingimusel, et eelnevad 7 päeva on korralikult tablette võetud, ei ole vajadust kasutada lisakaitsemeetodeid. Vastasel juhul tuleb järgida alljärgnevatest meetoditest esimest ning lisaks tuleb kasutada järgneva 7 päeva jooksul lisakaitsevahendeid.

1. Vahelejäänud tablett tuleb sisse võtta niipea, kui see meenub, isegi kui see tähendab kahe tableti võtmist samal päeval. Edasi tuleb tablette võtta tavalisel ajal. Järgmise blistriga tuleb alustada kohe peale eelmise lõpetamist, st pakendite vahele ei jäeta intervalli. Menstruatsioonisarvast vereeritust ei teki tõenäoliselt enne teise pakendi ärakasutamist, tablettide võtmise ajal võib esineda määriverit või läbimurdeveritsust.
2. Teine võimalus on poolelioleva pakendi tablettide võtmise katkestamine. Seejärel tuleb pidada 7-päevane tabletivaba intervall (kaasa arvatud unustatud tableti päevad) ja edasi alustada uue pakendiga.

Kui võtmata jäi mitu õhukese polümeerikatttega tabletti ning sellele järgneval tabletivabal perioodil ei esinenud menstruatsioonilaadset vereeritust, tuleb arvestada võimaliku rasedusega.

Seedetrakti häired

Raskete seedetrakti häirete (s.o oksendamine ja kõhulahtisus) esinemise korral ei pruugi imendumine olla täielik ning kasutada tuleb rasestumisvastaseid lisakaitsevahendeid.

Kui naine oksendab 3...4 tundi pärast tableti võtmist, tuleks rakendada sama skeemi, mida vahelejäänud tableti puhul, vt lõik 4.2 „Mida teha, kui tablett jäi võtmata“. Kui naine ei taha senist tableti võtmise graafikut muuta, peab ta võtma vajamineva(d) lisatableti(d) teisest pakendist.

Menstruatsiooni alguspäeva muutmine varasemaks või edasilükkamine

Vereerituse edasilükkamiseks tuleb ära jätta tabletivaba periood ning alustada uue Ammily pakendiga kohe peale eelmise lõpetamist. Teise pakendi kasutamise ajal võib tekkida määriverit või läbimurde verejooks. Pärast teise pakendi lõpetamist võib Ammily võtmist jätkata pärast 7-päevase tabletivaba intervalli möödumist.

Kui menstruatsiooni algust soovitakse nihutada mõnele teisele nädalapäevale, tuleb tabletivaba intervalli lühendada vastavalt nii mitu päeva, kui soovitakse. Mida lühemaks jääb aga tabletivaba intervall, seda suurem on määriverituse või läbimurde verejooksu võimalus teise pakendi kasutamise ajal. (Sarnaselt olukorrale, kui tsükli pikendatakse).

Lisainfo patsientide erirühmade kohta

Lapsed ja noorukid

Ammily on näidustatud ainult kasutamiseks pärast menarhet.

Eakad

Ei kohaldata. Ammily ei ole näidustatud pärast menopausi.

Maksakahjustus

Ammily on vastunäidustatud raske maksahaigusega naistele (vt lõik 4.3).

Neerukahjustus

Neerukahjustusega patsientidel ei ole Ammily kasutamist uuritud. Olemasolevate andmete alusel ei ole neerukahjustusega patsientide ravi vaja muuta.

4.3 Vastunäidustused

Alltoodud haiguste ja seisundite esinemisel on kombineeritud suukaudsed kontratseptiivid vastunäidustatud. Kui mõni neist ilmneb esmakordselt kombineeritud suukaudsete rasestumisvastaste õhukese polümeerikattega tablettide kasutamise ajal, tuleb preparaadi kasutamine koheselt lõpetada.

- Venosne trombemboolia (VTE) või selle tekkerisk
 - o Venosne trombemboolia – käesolev VTE (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 ATE või anamneesis (nt müokardiinfarkt) või selle eelne seisund (nt stenokardia).
 - o Tserebrovaskulaarne haigus – insult praegu või anamneesis või selle eelne seisund (nt mööduv isheemiline atakk).
 - o Teadaolev pärilik või omandatud eelsoodumus arteriaalse trombemboolia tekkeks, nt hüperhomotsüsteineemia ja fosfolipiidivastased antikehad (kardioliipiinivastased antikehad, luupusantikoagulant).
 - o Varem esinenud koldeliste neuroloogiliste sümptomitega migreen.
 - o Suur risk arteriaalse trombemboolia tekkeks mitme riskifaktori esinemise tõttu (vt lõik 4.4) või kui esineb üks tõsine riskifaktor, näiteks:
 - vaskulaarsete sümptomitega suhkurtõbi;
 - raske hüpertensioon;
 - raske düslipoproteineemia.

- Raske maksahaigus käesolevalt või anamneesis, kuni maksafunktsiooni näitajad ei ole normaliseerunud.
- Maksakasvaja (hea- või pahaloomuline) käesolevalt või anamneesis.
- Hormoonsõltuvad pahaloomulised seisundid (nt suguorganite- või rinnanäärmevähk) või nende kahtlus.
- Diagnoosimata vaginaalne verejooks.
- Teadaolev või kahtlustatav rasedus.
- Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainetes suhtes.

Ammily on vastunäidustatud samaaegseks kasutamiseks koos ombitasviiri/paritapreviiri/ritonaviiri ja dasabuviiri sisaldavate ravimitega või glekapreviiri/pibrentasviiri 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 Ammily 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 Ammily kasutamine tuleb katkestada.

- Vereringe häired

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 preparaatidel, nagu Ammily 2 mg/0,03 mg õhukese polümeerikattega tabletid, võib riskitase olla kuni 1,6-kordne. Otsus mis tahes ravimi kasutamise kohta, mis ei ole teadaolevalt madalaima VTE tekkeriskiga, tuleb teha alles pärast naisega nõu pidamist, veendumaks, et ta mõistab Ammily 2 mg/0,03 mg õhukese polümeerikattega tablettide 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.

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

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

Hinnanguliselt² 10 000-st naisest, kes kasutavad dienogesti ja etünnüülöstradioli sisaldavat KHK-d, tekib VTE ühe aasta jooksul 8...11-l naisel.

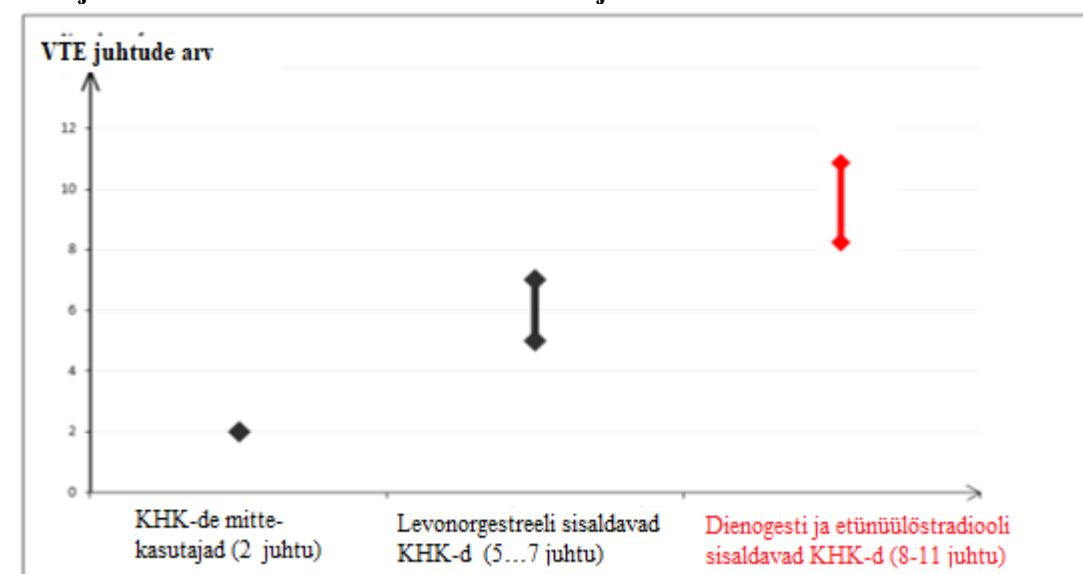
Selline VTE juhtude arv aastas on väiksem, kui VTE eeldatav esinemissagedus raseduse ajal või sünnitusjärgsel perioodil.

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

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 Metaanalüüsi andmete hinnangul on Ammily kasutajatel VTE tekkerisk vähesel määral kõrgem, võrreldes levonorgestreeli sisaldavate KSK-de kasutajatega (riski suhtarv 1,57 riskiga vahemikus 1,07 kuni 2,30).

VTE juhtude arv 10 000 naise kohta ühe aasta jooksul



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

VTE riskifaktorid

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

Ammily on vastunäidustatud, kui naisel on mitu riskifaktorit, mille tõttu on risk venoosse tromboosi tekkeks kõrge (vt lõik 4.3). Kui naisel on riskifaktoreid rohkem kui üks, võib riski suurenemine olla suurem kui üksikute riskifaktorite summa. Sellisel juhul tuleb arvestada naise VTE koguriskiga. Kui ravimi kasu/riski suhet peetakse negatiivseks, ei tohi KHK-d määrata (vt lõik 4.3).

Tabel. VTE riskifaktorid

Riskifaktor	Märkus
Rasvumine (kehamassiindeks üle 30 kg/m ²)	KMI tõusuga suureneb risk märkimisväärselt. Eriti oluline on seda arvestada juhul, kui esineb ka teisi riskifaktoreid.
Pikaajaline liikumatus, suurem kirurgiline protseduur, mis tahes jalgade või vaagnapiirkonna operatsioon, neurokirurgia või ulatuslik trauma	Nendel juhtudel on soovitatav pilli 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. Kui Ammily kasutamist ei ole eelnevalt katkestatud, tuleb kaaluda tromboosivastast ravi.
Märkus: ajutine liikumatus, sh lennureis kestusega üle 4 tunni, võib samuti olla VTE riskifaktoriks, eriti naistel, kellel esineb ka teisi riskifaktoreid	
Esinemine perekonnas (venoosne trombemboolia õdedel/vendadel või vanematel, eriti just suhteliselt noores eas, nt enne 50. eluaastat)	Päriliku eelsoodumuse kahtlusel tuleb enne mis tahes KHK määramise otsust saata naine eriarsti konsultatsioonile.
Teised VTE-ga seotud haigusseisundid	Vähkkasvaja, süsteemne erütematoosluupus, hemolüütilis-ureemiline sündroom, krooniline põletikuline soolehaigus (Crohni tõbi või haavandiline koliit) ja sirprakuline aneemia.
Vanuse tõus	Eriti üle 35 aasta.

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

Arvestada tuleb trombemboolia tekkeriski suurenemist raseduse ajal ja eriti 6 nädala vältel pärast sünnitust (teavet „Fertiilsus, rasedus ja imetamine“ 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, jalgaha 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, paistetused 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). Ammily 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 (kehamassi indeks üle 30 kg/m ²)	KMI tõusuga suureneb risk märkimisväärselt. Eriti oluline naistel, kellel esineb ka teisi riskifaktoreid.
Esinemine perekonnas (arteriaalne trombemboolia õdedel/vendadel või vanematel, eriti just suhteliselt noores eas, nt enne 50. eluaastat)	Päriliku eelsoodumuse kahtluse korral tuleb enne mis tahes KHK määramise otsust saata naine eriarsti konsultatsioonile.
Migreen	Migreeni esinemissageduse või raskusastme suurenemine (mis võib olla tserebrovaskulaarse häire varajaseks sümptomiks) KHK kasutamise ajal võib olla ravimi kasutamise kohese katkestamise põhjuseks.
Teised vaskulaarsete häiretega seotud haigusseisundid	Suhkurtõbi, hüperhomotsüsteineemia, südameklapi kahjustus ja kodade virvendus, düslipoproteineemia ja süsteemne erütematoosluupus.

ATE sümptomid

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

Tserebrovaskulaarse haiguse sümptomid võivad olla:

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

- teadvusekaotus või minestamine krampidega või ilma.

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

Müokardiinfarkti sümptomid võivad olla:

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

Kasvajad

Emakakaelavähi olulisim riskifaktor on püsiv inimese papilloomi viiruse (*human papilloma virus*, HPV) infektsioon. Mõnede epidemioloogiliste uuringute kohaselt võib pikaajaline KSK' de kasutamine emakakaelavähi riski suurendada, kuigi jätkuvalt ollakse laharvamusel, kuivõrd võib seda riski seostada muude faktoritega, nt emakakaela uuringute ning seksuaalkäitumisega (k.a barjäärimeetodite kasutamine).

54 epidemioloogilise uuringu metaanalüüs näitas, et KSK' de kasutajatel on suhteline risk (RR=1,24) rinnavähi tekkeks veidi kõrgeenenud. Liigne risk väheneb astmeliselt 10 aasta jooksul pärast KSK' de kasutamise lõpetamist vanusega seotud riskini. Kuna rinnavähk on alla 40-aastaste naiste seas haruldane, siis on KSK' de kasutajate ja hiljutiste kasutajate hulgas diagnoositud rinnavähi lisajuhtude arv väike, võrreldes rinnavähi üldise esinemissagedusega. Need uuringud ei tõesta seoseid rinnavähi ja KSK' de vahel. Suurenenud riski põhjuseks võib olla varasem rinnavähi diagnoosimine KSK' de kasutajatel, KSK' de bioloogiline toime või mõlema teguri koostoime. KSK' de kasutajatel diagnoositakse rinnavähki sageli kliiniliselt varasemas staadiumis kui mittekasutajatel.

KSK' de kasutajatel on täheldatud harvadel juhtudel healoomuliste maksakasvajate teket, ning veelgi harvem pahaloormuliste maksakasvajate teket. Üksikjuhtudel on need kasvajakasvajad põhjustanud eluohtlikku verejooksu kõhuõõnde. Tugevate ülakõhuvalude, maksa suurenemise või intraabdominaalse verejooksu sümptomite korral tuleb KSK' de kasutajatel diferentsiaaldiagnostiliselt arvestada maksakasvaja võimalusega.

Pahaloormulised kasvajakasvajad võivad olla eluohtlikud või lõppeda surmaga.

Muud seisundid

Naised, kellel on hüpertriglütserideemia või kellel on see haigus perekonna anamneesis, võivad KSK' de kasutamise ajal olla rohkem ohustatud pankreatiidi tekkest.

Kuigi paljudel KSK' sid kasutavatel naistel on täheldatud vererõhu vähest tõusu, on kliiniliselt märkimisväärset vererõhu tõusu esinenud harva. Kui siiski KSK kasutamise ajal tekib naisel püsivalt kõrgeenenud vererõhk, tuleb kaaluda KSK kasutamise lõpetamist ning hüpertensiooni ravi. Kui antihüpertensiivse raviga on saavutatud normaalsed vererõhu väärtused, võib vajadusel KSK' de kasutamist jätkata.

Järgnevad seisundid võivad ilmned 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; sapikivide teke; porfüüria; süsteemne erütematoosne luupus; hemolüütilis-ureemiline sündroom; Sydenham'i koorea; *herpes gestationis*; otoskleroosiga seotud kuulmislangus.

Eksogeensed östrogeenid võivad esile kutsuda või ägestada päriliku ja omandatud angioödeemi sümptomeid.

Ägeda või kroonilise maksafunktsiooni häire ilmnemisel võib olla vajalik KSK kasutamine lõpetada, kuni maksafunktsiooni näitajate normaliseerumiseni. Raseduse või suguhormoonide varasema kasutamise ajal esinenud kolestaatilise ikteruse taastekkimisel tuleb KSK' de kasutamine lõpetada.

Kuigi KSK'd võivad mõjutada perifeerset insuliini resistentsust ja glükoositolerantsust, ei ole tõendeid, et väikeseannuselisi KSK'sid (< 0,05 mg etüüülöstradioli) kasutataval diabeetikutel oleks vaja muuta raviskeemi. Diabeeti põdevaid naisi tuleb KSK'de kasutamise ajal siiski hoolikalt jälgida.

KSK'de kasutamisega on seostatud Crohni tõbe ja haavandilist koliiti.

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.

Aeg-ajalt võib esineda kloasme, seda eriti naistel, kellel on esinenud rasedusaegseid kloasme. Naised, kellel on kalduvus kloasme tekkeks, peaksid KSK'de kasutamise ajal hoiduma otsese päikesevalguse või ultraviolettkiirguse eest.

ALAT-i taseme tõus

Kliinilistes uuringutes täheldati ombitasviiri/paritapreviiri/ritonaviiri ja dasabuviiri sisaldavate ravimitega (koos ribaviriiniga või ilma) C-hepatiidi viirusinfektsioonide ravi saavatel patsientidel enam kui 5-kordselt normi ülemist piiri (*upper limit of normal*, ULN) ületavat transaminaaside (ALAT) sisaldust märkimisväärselt sagedamini naistel, kes kasutasid etüüülöstradioli sisaldavaid ravimeid, nagu kombineeritud hormonaalsed kontratseptiivid (KHK'd). Lisaks on ka glekapreviiri/pibrentasviiriga ravitud patsientidel täheldatud ALAT-i taseme tõusu etüüülöstradioli sisaldavaid ravimeid, nagu KHK'd, kasutataval naistel (vt lõigud 4.3 ja 4.5).

Arstlik läbivaatus/konsultatsioon

Enne Ammily 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 Ammily riskile võrreldes teiste KHK-dega, VTE ja ATE sümptomitele, teadaolevatele riskifaktoritele ja sellele, mida teha tromboosikahtluse korral.

Naisele tuleb rõhutada ravimi pakendi infolehte 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.

Akne paranemiseks kulub tavaliselt vähemalt kolm kuud.

Vähenenud efektiivsus

Kombineeritud suukaudsete kontratseptiivide tõhusus võib olla vähenenud järgmistel juhtudel: kui patsient ei võta tablette regulaarselt, seedetrakti häirete korral (vt lõik 4.2) või samaaegselt kasutatavate ravimite koostoimete tõttu (vt lõik 4.5).

Muutused tsükli

Kõigi KSK'de kasutamise ajal võib eriti esimeste kasutamiskuude jooksul esineda ebaregulaarset vereeritust (määrimine või läbimurdeveritsus). Seetõttu saab ebaregulaarse vereerituse tõsidust hinnata alles pärast ravimiga kohanemist - ligikaudu kolme tsükli möödumisel.

Kui ebaregulaarsed vereeritused püsivad või tekivad pärast eelnenud regulaarseid tsikleid, tuleb arvestada mittehormonaalsete põhjustega ning rakendada adekvaatseid diagnostilisi meetmeid pahaloomuliste kasvaja või raseduse välistamiseks. Vajadusel tuleb teostada emakaõõne puhastus.

Mõnel naisel ei pruugi tabletivaba perioodi ajal esineda menstruaatsioonilaadset vereeritust. Kui naine on kasutanud KSK'sid vastavalt lõigus 4.2 kirjeldatud juhiste, on rasedus vähetõenäoline. Kui aga enne ärajäänud menstruaatsioonilaadset vereeritust ei ole tablette võetud vastavalt juhiste või kui vahele jääb kaks menstruaatsioonilaadset vereeritust, tuleb enne KSK'de kasutamise jätkamist välistada rasedus.

Ravim sisaldab laktoosi, glükoosi ja sojaletsitiini.

Harvaesineva päriliku galaktoositalumatusega, täieliku laktaasipuudulikkusega või glükoos-galaktoosi malabsorptsiooniga patsiendid ei tohi seda ravimit kasutada.

Kui te olete allergiline maapähklile või sojale, ei tohi seda ravimit võtta.

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

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Koostoimed teiste ravimitega

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

Teiste ravimite mõju Ammily'le

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

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

Naised, keda ravitakse samaaegselt mõne maksaensüüme indutseeriva ravimiga, peavad lisaks KSK'le kasutama ajutiselt ka mõnda barjäärimeetodit või valida muu rasestumisvastase meetodi.

Barjäärimeetodit tuleb kasutada ravimite koosmanustamise kogu ajal vältel ning 28 päeva pärast ravi lõpetamist.

Kui ajavahemik, mille jooksul mõnda neist ravimitest kasutatakse, kestab edasi ka pärast tablettide lõppemist ühest KSK blisterpakendist, tuleb uue KSK blisterpakendiga alustada ilma tavapärase tabletivaba perioodita.

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

fenütoiin, barbituraadid, primidoon, karbamasepiin, rifampitsiin ning võimalik, et ka okskarbasepiin, topiramaat, felbamaat, griseofulviin ning naistepuna (*Hypericum perforatum*) sisaldavad ravimid.

Ained, millel on erinevad toimed KSK'de kliirensile, nt:

KSK'dega koosmanustamisel võivad mitmed HIV/HCV-proteaaasi inhibiitorid ja mittenukleosiidsed pöördtranskriptaasi inhibiitorid suurendada või vähendada östrogeni või progestiini plasmakontsentratsiooni. Need muutused võivad mõnel juhul olla kliiniliselt olulised.

KSK'de kliirensit vähendavad ained (ensüümide inhibiitorid)

Dienogest on tsütokroom P450 (CYP) 3A4 substraat.

CYP3A4 tugevad ja mõõdukad inhibiitorid, nagu asooli tüüpi seenevastased ained (nt itrakonasool, vorikonasool, flukonasool), verapamiil, makroliidid (nt klaritromütsiin, erütromütsiin), diltiaseem ja greibimahl võivad suurendada östrogeni või progestiini või nende mõlema plasmakontsentratsioone.

Etorikoksiib, annuses 60...120 mg ööpäevas, suurendas etünüülöstradioli plasmakontsentratsiooni vastavalt 1,4...1,6 korda, eriti manustatuna koos 0,035 mg etünüülöstradioli sisaldava kombineeritud hormonaalse kontratseptiiviga.

Ammily mõju teistele ravimitele

KSK'd võivad mõjutada teiste toimeainete metabolismi. Kontsentratsioonid plasmas ning kudedes võivad kas suureneada (nt tsüklosporiin) või väheneda (nt lamotrigiin).

In vitro andmete põhjal on siiski ebatõenäoline, et dienogest inhibeeriks raviannuse juures CYP ensüüme.

In vitro tingimustes on etinüülöstradiool CYP2C19, CYP1A1 ja CYP1A2 pöörduv inhibiitor, kuid samuti ka CYP3A4/5, CYP2C8 ja CYP2J2 tugevasti seonduv inhibiitor. Kliinilistes uuringutes ei põhjastanud etinüülöstradiooli sisaldava hormonaalse kontratseptiivi manustamine CYP3A4 substraadi (nt midasolaam) plasmataseme suurenemist või põhjustas selle väga väikest tõusu; samas kui CYP1A2 substraatide plasmatasemed võivad suureneada vähesel määral (nt teofülliin) või mõõdukalt (nt melatoniin ja tisanidiin).

Farmakodünaamilised koostoimed

Samaaegne kasutamine koos ombitasviiri/paritapreviiri/ritonaviiri ja dasabuviiri või glekapreviiri/pibrentasviiri sisaldavate ravimitega (koos ribaviriiniga või ilma) võib suurendada ALAT-i taseme tõusu riski (vt lõigud 4.3 ja 4.4).

Seetõttu peavad Ammily kasutajad enne sellise kombinatsiooniga ravi alustamist minema üle mõnele teisele rasestumisvastasele meetodile (nt ainult progestageeni sisaldav kontratseptiiv või mittehormonaalne meetod). Ammily võtmist võib taas alustada, kui sellise ravimkombinatsiooni kasutamisest on möödunud kaks nädalat.

Muud koostoimed

Laboratoorsed analüüsid

Steroidsete kontratseptiivide kasutamine võib mõjutada teatud laboratoorsete analüüside tulemusi, sh maksa-, kilpnäärme-, neerupealiste ja neerufunktsiooni biokeemilisi näitajaid, samuti (kandja)valkude, nt kortikosteroide siduva globuliini ja lipiidide/lipoproteiinide fraktsioone, süsivesikute metabolismi ja koagulatsiooni ning fibrinolüüsi parameetreid. Muutused jäävad tavaliselt normaalsete laboratoorsete väärtuste piiridesse.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Ammily ei ole näidustatud raseduse ajal. Kui patsient rasestub Ammily kasutamise ajal, tuleb ravimi võtmine koheselt 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 suukaudset kontratseptiivi on tahtmatult kasutatud raseduse varases staadiumis.

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

Imetamine

Kombineeritud suukaudsete kontratseptiivide kasutamine imetamise ajal võib vähendada rinnapiima kogust ja muuta selle koostist. Väike kogus kontratseptiivseid steroidhormoone ja/või nende metaboliite võib erituda rinnapiima. Need kogused võivad omada mõju lapsele. Seetõttu ei tohi Ammily'd kasutada kuni lapse täieliku rinnast võõrutamiseni.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Toimet autojuhtimise ja masinate käsitsemise võimele ei ole uuritud. Ammily kasutajatel ei ole täheldatud toimeid autojuhtimise ja masinate käsitsemise võimele.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofiili kokkuvõte

Kliinilistes uuringutes (n = 4942) teatatud kõrvaltoimete esinemissagedused, kasutades dienogest/etüüülöstradioli kui suukaudset rasestumisvastast vahendit, on rühmitatud allolevas tabelis. Igas esinemissageduse rühmas on kõrvaltoimed toodud tõsiduse vähenemise järjekorras.

Kõrvaltoimete esinemissageduse määramiseks kasutati järgnevat klassifikatsiooni.

Väga sage ($\geq 1/10$)

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

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

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

Väga harv ($< 1/10\ 000$), teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

Organsüsteemi klass	Sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$)	Aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$)	Harv ($\geq 1/10\ 000$ kuni $< 1/1000$)	Teadmata
Infektsioonid ja infestatsioonid		Vaginiit, vulvovaginiit, vaginaalne kandidiaas või muud vulvovaginaalsed seeninfektsioonid	salpingo-ooforiit, kuseteede infektsioon, tsüstiit, mastiit, tservitsiit, seeninfektsioonid, kandidiaas, oraalne herpes, gripp, bronhiit, sinusiit, ülemiste hingamisteede infektsioonid, viirusinfektsioonid	
Hea-, pahaloomulised ja täpsustamata kasvavad (sealhulgas tsüstid ja polüübid)			emaka leiomüoom, rinna lipoom	
Vere ja lümfisüsteemi häired			aneemia	
Immuunsüsteemi häired			ülitundlikkus	päriliku ja omandatud angioödeemi sümptomite ägenemine
Endokriinsüsteemi häired			virilism	
Ainevahetus- ja toitumishäired		söögiisu suurenemine	anoreksia	
Psühhiaatrilised häired		depressiivne meeleolu	depressioon, vaimne häire, unetus, unehäired, agressiivsus	meeleolude vaheldumine, libiido vähenemine, libiido suurenemine
Närvisüsteemi häired	peavalu	pearinglus, migreen	isheemiline insult, ajuvereringe häired, düstoonia	

Silma kahjustused			silmade kuivus, silmaärritus, ostsillopsia, nägemise halvenemine	kontaktläätsede talumatus
Kõrva ja labürindi kahjustused			äkiline kuulmislangus, tinnitus, vertiigo, kuulmise halvenemine	
Südame häired			kardiovaskulaarsed häired, tahhükardia ¹	
Vaskulaarsed häired		hüpertensioon, hüpotensioon	„venoossed ja arteriaalsed trombemboolilised juhud“*, tromboflebiit, diastoolne hüpertensioon, ortostaatiline vereringe regulatsioonihäire, kuumahood, veenilaiendid, venoossed häired, veenivalu venoosne trombemboolia (VTE), arteriaalne trombemboolia (ATE)	
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired			astma, hüperventilatsioon	
Seedetrakti häired		kõhuvalu ² , iiveldus, oksendamine, kõhulahtisus	gastriit, enteriit, düspepsia	
Naha ja nahaaluskoekahjustused		akne, alopeetsia, nahalööve ³ , sügelus ⁴	allergiline dermatiit, atoopiline dermatiit/ neurodermatiit, ekseem, psoriaas, hüperhidroos, kloasmid, pigmentatsioonihäired/ hüperpigmentatsioon, seborröa, kõõm, hirsutism, nahakahjustused, nahareaktsioonid, apelsinikooretaoline nahk, ämblikneevus	urtikaaria, nodoosne erüteem, multiformne erüteem
Lihaste, luustiku ja sidekoekahjustused			seljavalu, lihaste ja luustiku kaebused, müalgia, valu jäsemetes	

Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired	rindade valulikkus ⁵	ebaregulaarne menstruaalverejooks ⁶ , tsükliväline veritsus ⁷ , rindade suurenemine ⁸ , rindade turse, düsmenorröa, eritis suguteedest/tupest, munasarjatsüst, vaagnavalu	emakakaela düsplaasia, tsüst emaka manustes, emaka manuste valu, rinnanäärmetsüst, fibrotsüstiline rinnahaigus, düspareuunia, galaktorröa, menstruatsioonihäired	eritis rinnast
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid		väsimus ⁹	valu rindkeres, perifeerne turse, gripisarnane haigus, põletik, pürektsia, ärrituvus	vedelikupeetus
Uuringud		kehakaalu muutused ¹⁰	triglütseriidide sisalduse tõus veres, hüperkolesteroleemia	
Kaasasündinud, perekondlikud ja geneetilised häired			asüptomaatilise lisarinna manifesteerumine	

¹ sealhulgas südame löögisageduse kiirenemine

² sealhulgas üla- ja alakõhu valu, ebamugavustunne kõhus/kõhupuhitus

³ sealhulgas makulaarne lööve

⁴ sealhulgas generaliseerunud sügelus

⁵ sealhulgas ebamugavustunne rinnanäärmes ja rindade hellus

⁶ sealhulgas menorraagia, hüpomenorröa, oligomenorröa ja amenorröa

⁷ hõlmates tupekaudset veritsust ja metrorraagiat

⁸ sealhulgas rindade suurenemine ja paistetus

⁹ sealhulgas asteenia ja üldine halb enesetunne

¹⁰ sealhulgas kehakaalu suurenemine, vähenemine ja kõikumised

*esinemissagedus põhineb kombineeritud kontratseptiivide rühma epidemioloogiliste uuringute andmetel.

“venoossed ja arteriaalsed trombemboolilised juhud” hõlmab järgmisi meditsiinilisi seisundeid: perifeerne süvaveeni oklusioon, tromboos ja emboolia/pulmonaalne vaskulaarne oklusioon, tromboos, emboolia ja südameatakk/müokardiinfarkt/ajuinfarkt ja vaskulaarne sündmus, mis ei ole määratletud verejooksuna.

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Allpool on loetletud kombineeritud suukaudsete kontratseptiivide rühmaga seotud väga madala esinemissagedusega või hiljem avalduvate sümptomitega kõrvaltoimed (vt ka lõigus 4.3 ja 4.4).

KHK-sid kasutatavatel 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.

Kasvajad

- KSK'de kasutajate hulgas on rinnanäärmevähi diagnoosimise sagedus vähesel määral tõusnud. Kuna rinnanäärmevähi esineb alla 40-aastaste naiste seas harva, siis on lisarisk võrreldes rinnanäärmevähi üldise esinemissagedusega väike. Põhjuslik seos KSK'de kasutamisega on ebaselge.
- Maksakasvajad (hea- ja pahaloomulised).

Muud seisundid

- Olemasolev hüpertriglütserideemia (KSK'de kasutamisel suureneb pankreatiidi tekkerisk).
- Hüpertensioon.

- Seisundite ilmumine või ägenemine, mille seost KSK'de kasutamisega ei ole lõplikult tõestatud: kolestaasiga seotud ikterus ja/või sügelemine; sapikivide teke; porfüüria; süsteemne erütematoosne luupus; hemolüütilis-ureemiline sündroom; Sydenham'i koorea; *herpes gestationis*; otoskleroosiga seotud kuulmiskadu.
- Maksafunktsiooni häired.
- Muutused glükoositaluvuses või toimed perifeersele insuliiniresistentsusele.
- Crohn'i tõbi, haavandiline koliit.
- Kloasmid.

Koostoimed

Koostoimed suukaudsete kontratseptiivide ja teiste ravimite (ensüümide indutseerijad) vahel võivad põhjustada tsükliväliseid verejookse ja/või rasestumisvastase toime ebaõnnestumist (vt lõik 4.5).

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 kaudu.

4.9 Üleannustamine

Puuduvad teated tõsistest üleannustamisega seotud toimetest. Võivad esineda järgmised sümptomid: iiveldus, oksendamine ning menstruatsioonilaadne verejooks. Menstruatsioonilaadne verejooks võib tekkida ka noortel tütarlastel, kellel veel ei esine menstruatsiooni ja kes on kogemata seda ravimit võtnud. Antidoodid puuduvad ning edasine ravi peab olema sümptomaatiline.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: gestageenide ja östrogeenide fikseeritud kombinatsioonid, dienogest ja etüüülöstradiool, ATC-kood: G03AA16.

KSK'de kontratseptiivne toime baseerub mitmete faktorite koostoimel, millest olulisimad on ovulatsiooni pärssiv ja emakakaela sekreeti muutev toime.

Lisaks raseduse eest kaitsmisele pakuvad KSK-d ka muid eeliseid, mis lisaks negatiivsetele omadustele (vt „Hoiatused ja ettevaatusabinõud“, „Kõrvaltoimed“) võivad olla kasulikud ka selle rasestumisvastase meetodi valimise üle otsustamisel. Tsükkel on regulaarsem, menstruatsioon tihti vähem valulik ning verejooks nõrgem. See võib vähendada rauapuuduse esinemist.

Ammily progestageenkomponent, dienogest, on tugev progestageen ja seda peetakse ainsaks antiandrogeense toimega nortestosterooni derivaadiks. Antiandrogeenset toimet on tõestatud kliinilises uuringus, mis viidi läbi põletikulist *acne vulgaris*'t põdevate patsientidega.

Dienogestil on ka soodne lipiidide profiil ning see tõstab kõrge tihedusega lipoproteiinide (HDL) taset.

Lisaks on tõestatud endomeetriumi- ja munasarjavähi riski vähenemine. Lisaks vähendavad kõrgeannuselised KSK'd (0,05 mg etüüülöstradiooli) munasarjatsüstide, väikevaagna põletike, healoomuliste rinnanäärme haiguste ja ektoopiliste raseduste esinemissagedust. Käesoleval hetkel ei ole teada, kas see kehtib ka väikeseannuseliste KSK'de kohta.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Etüüülöstradiool

Imendumine

Suukaudsel manustamisel imendub etinüülöstradiool kiirelt ja täielikult. Maksimaalne plasmakontsentratsioon, mis on ligikaudu 67 pg/ml, saavutatakse Ammily sissevõtmise järgselt 1,5...4 tunniga. Imendumise ning esmase maksapassaaži käigus lagundatakse etinüülöstradiool ulatuslikult, seega on suukaudse manustamise biosaadavus ligikaudu 44%.

Jaotumine

Etinüülöstradiool on suures ulatuses, aga mittespetsiifiliselt seotud seerumi albumiiniga (ligikaudu 98%) ning ta indutseerib suguhormooni siduva globuliini (*steroid hormone binding globulin*, SHBG) kontsentratsiooni tõusu seerumis. Etinüülöstradiooli jaotusruumala on ligikaudu 2,8...8,6 l/kg.

Biotransformatsioon

Etinüülöstradiool konjugeeritakse nii peensoole limaskestas kui ka maksas. Etinüülöstradiooli metabolism toimub läbi aromaatses hüdrosülatsiooni, kuid moodustub ka mitmeid hüdrosüleeritud ja metüleeritud metaboliite, mis esinevad vabadena või glükuroniidi või sulfaadi metaboliitidena. Metaboolse kliirensi tase on ligikaudu 2,3...7 ml/min/kg.

Eritumine

Etinüülöstradiooli seerumitase alaneb kahefaasiliselt, mida iseloomustavad poolväärtusajad on vastavalt 1 tund ja 10...20 tundi. Ravim ei eritu muutumatul kujul. Etinüülöstradiooli metaboliidid erituvad uriini ja sapiga vahekorras 4:6, metaboliitide poolväärtusaeg on ligikaudu 1 päev.

Tasakaalukontsentratsioon

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

Dienogest

Imendumine

Suukaudsel manustamisel imendub dienogest kiirelt ja peaaegu täielikult. Maksimaalne seerumitase (ligikaudu 51 pg/ml) saavutatakse ligikaudu 2,5 tundi pärast Ammily sissevõtmist. Kombinatsioonis etinüülöstradiooliga on keskmine biosaadavus ligikaudu 96%.

Jaotumine

Dienogest seondub seerumi albumiiniga, kuid ei seonu SHBG-ga ega kortikosteroidide siduva globuliiniga (*corticosteroid-binding globulin*, CBG). Ligikaudu 10% ravimi kontsentratsioonist esineb seerumis seondumata, 90% on seotud mittespetsiifiliselt albumiiniga. Dienogesti näiv jaotusruumala on ligikaudu 37...45 l.

Biotransformatsioon

Dienogest lagundatakse peamiselt hüdrosülatsiooni teel. Ka konjugeerimine on oluline endokrinoloogiliselt mitteaktiivsete metaboliitide moodustumisel. Metaboliidid erituvad plasmast kiiresti, seega ei leidu plasmas peale muutumatul kujul dienogesti olulisel määral tema metaboliite. Totaalne kliirens pärast ühekordset manustamist (Cl/F) on 3,6 l/h.

Eritumine

Dienogesti poolväärtusaeg on 8,5...10,8 tundi. Ainult tühine kogus dienogesti eritub neerude kaudu muutumatul kujul. Dienogesti metaboliidid väljutuvad uriini ja sapiga vahekorras 3:1. Metaboliitide eritumise poolväärtusaeg on 14,4 tundi.

Tasakaalukontsentratsioon

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

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Genotoksilisuse ja kartsinogeensuse prekliinilised uuringud ei ole näidanud korduva manustamise kahjulikku toimet, välja arvatud ülalloodud üldteada tõsiasjad, mis on seotud kombineeritud suukaudsete kontratseptiivide kasutamisega. Siiski võivad suguhormoonid soodustada teatud hormoontundlike kudede kasvu ja tuumorite teket.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Tableti sisu

Laktoosmonohüdraat

Magneesiumstearaat

Maisitärklis

Povidoon 30

Talk

Tableti kate

Opaglos 2 clear, mis sisaldab:

Karmelloosnaatrium

Glükoos

Maltodekstriin

Naatriumtsitraatdihüdraat

Sojaletsitiin

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

3 aastat.

6.4 Säilitamise eritingimused

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

PVC/PVDC/alumiiniumist blister, pakendi suurused: 21, 3×21, 6×21 ja 13×21 õhukese polümeerikattega tabletti.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks

Erinõuded puuduvad.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

UAB Orivas

J. Jasinskio 16B

LT-03163 Vilnius

Leedu

8. MÜÜGILOA NUMBER

617409

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 06.02.2009

Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 03.11.2021

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

November 2021