

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Mirelle, 60/15 mikrogrammi õhukese polümeerikattega tabletid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

24 hormoone sisaldavat helekollast õhukese polümeerikattega tabletti.

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 60 mikrogrammi gestodeeni ja 15 mikrogrammi etinüülöstradioli.

4 valget hormoonivaba õhukese polümeerikattega tabletti.

INN. *Gestodenum, ethinylestradiolum*

Teadaolevat toimet omav abiaine: laktoosmonohüdraat.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Õhukese polümeerikattega tablett.

Hormoone sisaldav tablett on helekollane, ümar ja kaksikkumer.

Hormoonivaba tablett on valge, ümar ja kaksikkumer.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Raseduse vältimine.

Mirelle väljakirjutamisel tuleb võtta arvesse konkreetsel naisel käesoleval hetkel esinevaid riskifaktoreid, eriti venoosse trombemboolia (VTE) riskifaktoreid, ja seda, milline on VTE risk koos Mirelle'ga võrreldes teiste kombineeritud hormonaalsete kontratseptiividega (KHK) (vt lõigud 4.3 ja 4.4).

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Manustamisviis

Suukaudne

Annustamine

Kuidas Mirelle't võtta?

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

Tablette tuleb võtta pakendil näidatud järjekorras, iga päev enam-vähem samal kella-ajal, vajadusel vähese koguse veega. Tablettide võtmine on pidev. Võtta tuleb üks tablett päevas 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 Mirelle kasutamist?

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

Tablettide võtmine peab algama naise normaalse tsükli esimesel päeval (menstruaalverejooksu esimene päev). Alustada võib ka 2...5. päeval, kuid sellisel juhul soovitatakse esimese tsükli esimese 7 tablettivõtmise päeva jooksul kasutada lisaks barjäärimeetodit.

- Üleminek kombineeritud hormonaalselt kontratseptiivilt (kombineeritud suukaudne kontratseptiiv/KSK), tuperõngalt või transdermaalselt plaastrilt

Eelistatult tuleb Mirelle'ga alustada päeval, mis järgneb viimasele toimeainet sisaldavale kombineeritud suukaudsele rasestumisvastasele tabletile, kuid hiljemalt eelneva KSK tablettivaba või platseebotablettide perioodi järgsel päeval. Tuperõngalt või transdermaalselt plaastrilt üleminekul tuleb Mirelle'ga alustada eelistatult tuperõnga või plaastri eemaldamise päeval, kuid hiljemalt päeval, mil pidi toimuma järgmine manustamine.

- Üleminek ainult-progestageenmeetodilt (minipill, süst, implantaat) või progestageeni vabastavalt intrauteriinselt 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 tablettivõtmise päeval.

- Esimese trimestri aborti järgselt

Alustada võib kohe. Täiendavaid rasestumisvastaseid vahendeid ei ole vaja kasutada.

- Sünnituse või teise trimestri aborti järgselt

Rinnaga toitvate naiste kohta vt lõik 4.6.

Soovitav on alustada 21...28. päeval pärast sünnitust või teise trimestri aborti. Kui alustatakse hiljem, peab naine esimese 7 tableti võtmise päeval soovitavalt kasutama lisaks barjäärimeetodit. Kui vahetult on siiski eelnevalt toimunud, tuleb enne KSK'de kasutamise alustamist välistada rasedus või oodata ära esimene menstruatsioon.

Mida teha, kui tablett jäi võtmata?

Võtmata jäänud valgeid platseebotablette võib ignoreerida. Siiski tuleks need ära visata, et mitte tahtmatult pikendada platseebotablettide võtmise faasi. Järgnevad nõuanded kehtivad ainult **võtmata jäänud helekollaste hormoone sisaldavate** tablettide kohta.

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

1. Tablettivõtmises ei tohi tekkida pikemat pausi kui 4 päeva.

2. Hüpotaalamus-hüpfüüs-munasari telje adekvaatseks pärssimiseks kulub 7 päeva toimeainet sisaldavate tablettide pidevat kasutamist.

Sellest lähtudes võib anda järgnevaid soovitusi:

- 1. kuni 7. päev

Kasutaja peab võtma vahelejäänud tableti niipea, kui see talle meenub, isegi kui sel juhul tuleb korraga võtta kaks tabletti. Seejärel tuleb tablettide võtmist jätkata tavalisel ajal. Järgneva 7 päeva jooksul tuleb lisaks kasutada barjäärimeetodit (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 rasedustumise risk.

- 8. kuni 14. päev

Kasutaja peab võtma unustatud tableti niipea, kui see talle meenub, isegi kui sel juhul tuleb korraga võtta kaks tabletti. Seejärel tuleb jätkata tablettide võtmist tavapärasel ajal. Kui naine on enne võtmata jäänud tabletti 7 päeva jooksul korralikult tablette võtnud, siis puudub vajadus kasutada lisaabinõusid raseduse vältimiseks. Kui see aga nii ei ole, või kui võtmata on jäänud rohkem kui üks tablett, tuleb raseduse vältimiseks naisele soovitada täiendava kaitsevahendi kasutamist järgneva 7 päeva jooksul.

- 15. kuni 24. päev

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

1. Kasutaja peab võtma unustatud tableti niipea, kui see talle meenub, isegi kui sel juhul tuleb korraga võtta kaks tabletti. Seejärel tuleb jätkata tablettide võtmist tavapärasel ajal, kuni toimeainet sisaldavad helekollased tabletid on ära kasutatud. 4 valget platseebotabletti tuleb ära visata. Järgmise pakendiga tuleb algust teha kohe. Kasutajal ei teki menstruatsioonilaadset vereeritust tõenäoliselt enne, kui teise pakendi toimeainet sisaldavad helekollased tabletid on ära kasutatud, kuid tal võib esineda määrivat vereeritust või läbimurdeverejooksu tablettide võtmise ajal.
2. Naisele võib soovitada ka helekollaste tablettide võtmise lõpetamist käigusolevast pakendist. Seejärel peab ta pidama kuni 4-päevase tabletivaba perioodi, arvestades sinna sisse ka tableti võtmata jätmise päeva, ning jätkama uue pakendiga.

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

Mida teha seedetrakti häirete puhul?

Tõsiste seedetrakti häirete esinemise korral ei pruugi imendumine olla täielik ning kasutada tuleks rasedustumisvastast lisameetodit.

Kui naine oksendab 3...4 tundi pärast helekollase hormoone sisaldava tableti võtmist, tuleks rakendada sama skeemi, mida vahelejäänud tableti puhul (vt lõik „Mida teha, kui tablett jäi võtmata?“). Kui naine ei taha muuta senist tabletivõtmise graafikut, siis peaks ta võtma lisatableti teisest pakendist.

Kuidas muuta või lükata edasi menstruatsioonilaadse vereerituse aega?

Menstruatsiooni edasilükkamiseks tuleb uue Mirelle pakendiga alustada ilma eelnevast pakendist platseebotablette võtmata. Tsükli võib pikendada vastavalt soovile kuni teise pakendi toimeainet sisaldavate tablettide lõppemiseni. Tsükli pikendamisega seoses võib esineda määriat vereeritust või läbimurdeveritsust. Mirelle regulaarset võtmist jätkatakse seejärel pärast platseebotablettide faasi.

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

Lisainfo patsientide erirühmade kohta

Lapsed ja noorukid

Mirelle on näidustatud kasutamiseks pärast menarhet.

Eakad patsiendid

Ei kohaldata. Mirelle ei ole näidustatud pärast menopausi.

Maksakahjustusega patsiendid

Mirelle on vastunäidustatud raske maksahaigusega naistele. Vaata ka lõik 4.3.

Neerukahjustusega patsiendid

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

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
 - Venosne trombemboolia - käesolev (antikoagulant-ravil) või anamneesis (nt süvaveenitromboos või kopsuemboolia).
 - Teadaolev pärilik või omandatud eelsoodumus venosse trombemboolia tekkeks, nt aktiveeritud C-valgu (APC) resistentsus (sh V faktori Leideni mutatsioon), antitrombiin-III vaegus, C-valgu vaegus, S-valgu vaegus.
 - Suurem kirurgiline protseduur koos pikaajalise liikumatusega (vt lõik 4.4).
 - Mitme riskifaktori esinemisest tingitud venosse trombemboolia kõrge risk (vt lõik 4.4).
- Arteriaalne trombemboolia (ATE) või selle tekkerisk
 - 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.

- Tõsine 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 verejooks.
- Teadaolev või kahtlustatav rasedus.
- Ülitundlikkus toimeainete või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Hoiatused

Mis tahes allpool nimetatud seisundi või riskifaktori esinemisel tuleb Mirelle 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 Mirelle kasutamine tuleb katkestada.

Venoosse trombemboolia (VTE) risk

Mis tahes kombineeritud hormonaalse kontratseptiivi (KHK) kasutamine suurendab venoosse trombemboolia (VTE) tekkeriski, võrreldes mittekasutamisega. **Levonorgestreeli, norgestimaati või noretisterooni sisaldavad ravimid on madalaima VTE tekkeriskiga. Teistel ravimitel, nt Mirelle'l, võib VTE risk olla kuni kaks korda suurem. Otsus mis tahes ravimi kasutamise kohta, mis ei ole madalaima VTE tekkeriskiga, tuleb teha alles pärast naise nõu pidamist, veendumaks, et ta mõistab Mirelle kasutamisega seotud VTE tekkeriski; seda, kuidas tema olemasolevad riskifaktorid seda riski mõjutavad ja et tema VTE tekkerisk on kõige kõrgem esimesel kasutamisaastal. On olemas ka mõned tõendid selle kohta, et VTE risk suureneb ka KHK-de uuesti võtma hakkamisel pärast 4-nädalast või pikemat pausi.**

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

Hinnanguliselt¹ 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 juhtu².

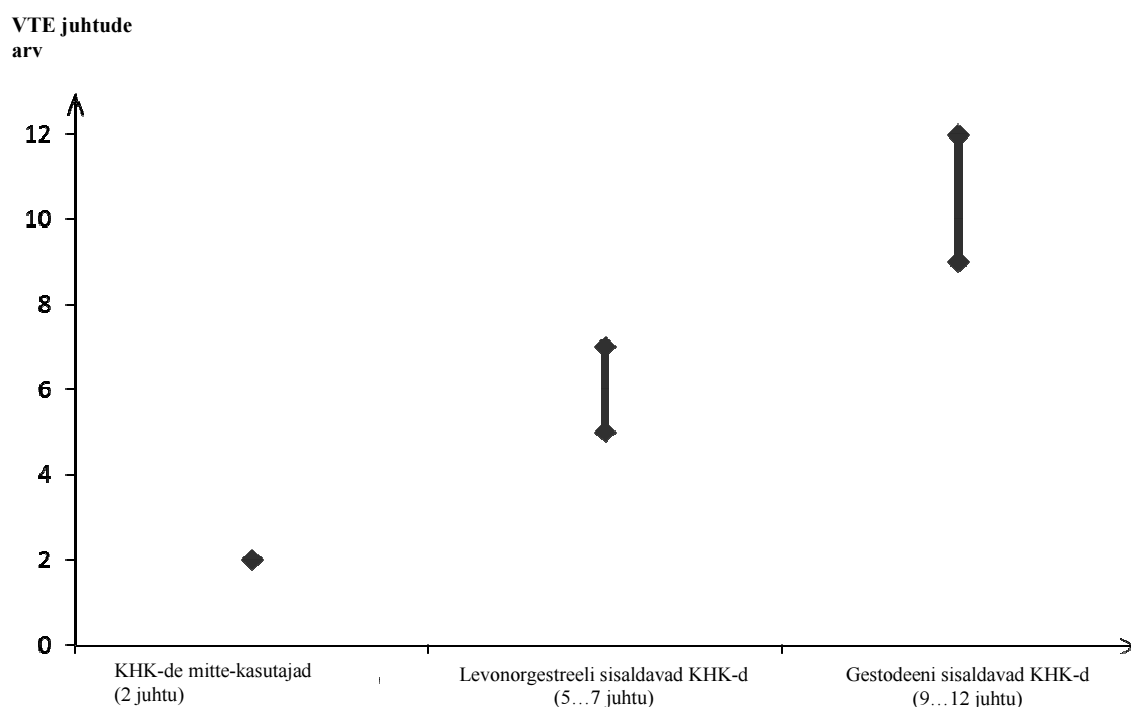
VTE juhtude arv aastas on mõlemal juhul väiksem, kui VTE eeldatav esinemissagedus raseduse ajal või sünnitusjärgsel perioodil.

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

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

² 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



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 suurenda naistel, kellel esinevad täiendavad riskifaktorid, eriti, kui neid on mitu (vt tabel).

Mirelle 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 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 pillide 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 Mirelle kasutamist ei ole eelnevalt katkestatud, tuleb kaaluda tromboosivastast ravi.
Esinemine perekonnas (venoosne trombemboolia õdedel/vendadel või vanematel, eriti just suhteliselt noores	Päriliku eelsoodumuse kahtlusel tuleb enne mis tahes KHK määramise otsust saata naine eriarsti konsultatsioonile.

eas, nt enne 50. eluaastat)	
Teised VTE-ga seotud haigusseisundid	Vähkkasvaja, süsteemne erütematoosluupus, hemolüütilis-ureemiline sündroom, krooniline põletikuline soolehaigus (Crohni tõbi või haavandiline koliit) ja sirprakuline aneemia.
Vanuse tõus	Eriti üle 35 aasta.

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

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

VTE sümptomid (süvaveenitromboos ja kopsuemboolia)

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

Süvaveenitromboosi sümptomid võivad olla:

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

Kopsuemboolia sümptomid võivad olla:

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

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

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

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

Arteriaalse trombemboolia (ATE) risk

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

ATE riskifaktorid

Riskifaktoritega KHK-de kasutajatel suureneb arteriaalse trombemboolia tüsistuste või tserebrovaskulaarse haiguse risk veelgi (vt tabel). Mirelle 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 tungival soovitada kasutada mõnda teist rasestumisvastast meetodit.
Hüpertensioon	

Rasvumine (kehamassiindeks üle 30 kg/m ²)	KMI tõusuga suureneb risk märkimisväärselt. Eriti oluline naistel, kellel esineb ka teisi riskifaktoreid.
Esinemine perekonnas (arteriaalne trombemboolia õdedel/vendadel või vanematel, eriti just suhteliselt noores eas, nt enne 50. eluaastat)	Päriliku eelsoodumuse kahtluse korral tuleb enne mis tahes KHK määramise otsust saata naine eriarsti konsultatsioonile.
Migreen	Migreeni esinemissageduse või raskusastme suurenemine (mis võib olla tserebrovaskulaarse häire varajaseks sümptomiks) KHK kasutamise ajal võib olla ravimi kasutamise kohese katkestamise põhjuseks.
Teised vaskulaarsete häiretega seotud haigusseisundid	Suhkurtõbi, hüperhomotsüsteineemia, südameklapi kahjustus ja kodade virvendus, düslipoproteineemia ja süsteemne erütematoosluupus.

ATE sümptomid

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

Tserebrovaskulaarse haiguse sümptomid võivad olla:

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

Ajutised sümptomid viitavad mööduvale isheemilisele atakile (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 viirus (HPV). Mõnede epidemioloogiliste uuringute kohaselt võib pikaajaline kombineeritud suukaudsete kontratseptiivide kasutamine emakakaelavähi riski veelgi suurendada, kuigi jätkuvalt ollakse lahkaramusel, kuivõrd võib seda riski kasvu seostada muude faktoritega, nt emakakaela uuringute ning seksuaalkäitumisega (k.a barjäärimeetodite kasutamine).

54 epidemioloogilise uuringu meta-analüüs näitas, et KSK' de kasutajatel on veidi kõrgenenud suhteline risk (RR=1,24) rinnanäärmevähi suhtes. Risk väheneb astmeliselt 10 aasta jooksul pärast KSK' de kasutamise lõpetamist. Kuivõrd rinnanäärmevähk on alla 40-aastaste naiste seas haruldane, siis on KSK' de kasutajate/hiljutiste kasutajate hulgas diagnoositud rinnanäärmevähi lisajuhtude arv väike võrreldes rinnanäärmevähi üldise esinemissagedusega. Need uuringud ei tõesta seoseid rinnanäärmevähi ja KSK' de vahel. Suurenenud riski põhjuseks võib olla varasem rinnanäärmevähi diagnoosimine KSK' de kasutajatel, KSK' de bioloogiline toime või nende mõlema koostoime. KSK' de kasutajatel diagnoositud rinnanäärmevähi juhud kalduvad olema kliiniliselt varasemas arengustaadiumis kui mittekasutajatel.

Harva on KSK' de kasutajatel täheldatud maksa healoomuliste kasvajate teket, veelgi harvem pahaloormuliste kasvajate teket, mis võivad üksikjuhtudel põhjustada eluohtlikku verejooksu kõhuõõnde. Tugevate ülakõhuvalude, maksa suurenemise ja intraabdominaalse verejooksu

sümptomite korral tuleb KSK' de kasutajatel diferentsiaaldiagnostiliselt arvestada ka maksakasvaja võimalusega.

Pahaloomulised kasvaja 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 kombineeritud suukaudseid kontratseptiive kasutavatel naistel on täheldatud väikest vererõhu tõusu, on kliiniliselt märkimisväärset vererõhu tõusu esinenud harva. Sellele vaatamata tuleb silmas pidada, et kui KSK' de kasutajatel ilmneb kliiniliselt oluline vererõhu tõus, tuleb KSK' de kasutamine lõpetada ning ravida hüpertensiooni. Vajadusel võib kombineeritud suukaudsete kontratseptiivide kasutamist jätkata, kui antihüpertensiivse raviga on saavutatud normaalsed vererõhu väärtused.

Järgmised seisundid võivad ilmneda või ägeneda nii raseduse kui ka KSK' de kasutamise ajal, kuid tõendus seose kohta KSK' de kasutamisega ei ole lõplik: kolestaasiga seotud ikterus ja/või sügelemine; sapikivide teke; porfüüria; dissemineerunud erütematoosluupus; hemolüütilis-ureemiline sündroom; Sydenham'i korea; *herpes gestationis*; otoskleroosiga seotud kuulmise halvenemine.

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

Ägedate või krooniliste maksahaiguste puhul võib ilmneda vajadus KSK' de võtmise peatamiseks, kuni maksafunktsiooni näitajad on normaliseerunud. Raseduse või suguhormoonide varasema kasutamise ajal esinenud kolestaatilise ikteruse taastekkimisel tuleb KSK' de kasutamine peatada.

Kuigi KSK' d võivad mõjutada perifeerset insuliini resistentsust ja glükoositolerantsust, ei ole madala-annuselisi kombineeritud suukaudseid kontratseptiive (< 0,05 mg etüüülöstradioli) kasutavatel diabeetikutel vajadust muuta insuliinravi režiimi. Diabeeti põdevaid naisi tuleb KSK' de kasutamise ajal siiski hoolikalt jälgida.

KSK' de kasutamise ajal on seostatud Crohni tõbe ja haavandilist koliiti.

Ilmneda võivad kloasmid, iseäranis naistel, kellel on esinenud raseduseaegseid kloasme. Naised, kellel on kalduvus kloasmide tekkeks, peaksid KSK' de kasutamise ajal hoiduma otsese päikesevalguse ning ultraviolettkiirguse eest.

Iga tablett sisaldab 38 mg laktoosi. Harvaesineva päriliku galaktoosi talumatuse, laktaasi puudulikkuse või glükoosi-galaktoosi imendumishäirega patsiendid, kes on laktoosivabal dieedil, peavad selle laktoosikogusega arvestama.

Meditsiiniline läbivaatus/konsultatsioon

Enne Mirelle' ga 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 Mirelle 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 soovitusete 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.

Vähenenud efektiivsus

KSK' de efektiivsus võib väheneda nt võtmata jäänud helekollaste toimeainet sisaldavate tablettide korral (vt lõik 4.2 „Mida teha, kui tablett jäi võtmata?“), seedetrakti häirete esinemisel (vt lõik 4.2 „Mida teha seedetrakti häirete puhul?“) või samaaegselt kasutatavate ravimite toimel (vt lõik 4.5).

Vähenenud tsükli kontroll

Kõigi KSK' de kasutamise ajal võib eriti esimeste kasutamiskuude jooksul esineda ebaregulaarset vereeritust (määrimine või läbimurdeveritsus). Seetõttu on ebaregulaarset veritsust võimalik hinnata alles pärast ravimiga kohanemist - umbes kolme tsükli möödumisel.

Kui veritsused jäävad ebaregulaarseks või muutuvad ebaregulaarseteks pärast eelnevalt regulaarseid tsükleid, tuleb arvestada mittehormonaalse põhjusega ning rakendada adekvaatseid diagnostilisi meetmeid pahaloomuliste kasvujate ja raseduse välistamiseks. Kõne alla tuleb ka küretaaž.

Mõnel naisel ei pruugi valgete platseebotablettide faasi ajal menstruatsioonilaadset vereeritust esineda. Juhul kui naine on võtnud tablette vastavalt juhendile (lõigus 4.2), siis on vähetõenäoline, et naine oleks rase. Kui tablette pole võetud vastavalt juhendile või kui vahele on jäänud kaks menstruatsioonilaadset vereeritust, tuleb enne KSK' de võtmise jätkamist lülitada välja raseduse võimalus.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Teiste ravimite mõju Mirelle'le

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

Naised, keda ravitakse samaaegselt mikrosomaalseid ensüüme indutseeriva ravimiga, peavad lisaks KSK' le kasutama ajutiselt ka barjäärimeetodit või valima muu rasestumisvastase meetodi. Barjäärimeetodit tuleb kasutada ravimite koosmanustamise vältel ning 28 päeva pärast ravi lõpetamist. Kui ajavahemik, mille jooksul barjäärimeetodit kasutatakse, kestab pärast toimeainet sisaldavate helekollaste tablettide lõppemist pakendist, tuleb uue KSK pakendiga alustada ilma valgeid platseebotablette võtmata.

KSK' de kliirensit suurendavad (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:

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

KSK' de mõju teistele ravimitele

Suukaudsed kontratseptiivid võivad mõjutada teatud teiste ravimite metabolismi. Kontsentratsioonid plasmas ning kudedes võivad kas suurenedada (nt tsüklosporiin) või väheneda (nt lamotrigiin).

Muud koostoimed

- Laboratoorsed analüüsid

Rasestumisvastaste steroidhormoonide kasutamine võib mõjutada teatud laboratoorsete analüüside tulemusi, sh maksa-, kilpnäärme-, neerupealise- ja neerufunktsiooni biokeemilised näitajad; kandjavalkude plasmaväärtus, nt kortikosteroidide siduv globuliin ja lipiid/lipoproteiinfraktsioonid; süsivesikute metabolismi parameetrid; koagulatsiooni ja fibrinolüüsi parameetrid. Muutused jäävad üldiselt normaalse laborileiu piiridesse.

Märkus: võimalike koostoimete väljaselgitamiseks tuleb lugeda samaaegselt manustatavate ravimite ravimi omaduste kokkuvõtteid.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Mirelle't ei tohi kasutada raseduse ajal. Kui naine rasestub Mirelle kasutamise ajal, tuleb ravimi manustamine lõpetada. Siiski ei ole ulatuslikud epidemioloogilised uuringud näidanud sündidefektide riski kasvu neil lastel, kelle emad kasutasid kombineeritud suukaudseid kontratseptiive enne rasedust, ega teratogeenset toimet, kui ravimit on tahtmatult kasutatud raseduse varases staadiumis.

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

Imetamine

KSK'de toimel võib väheneda rinnapiima kogus ning muutuda ka selle koostis. Seega pole KSK'de kasutamine rinnaga toitvale emale soovitatav. Väike kogus kontratseptiivseid steroidhormoone ja/või nende metaboliite võib jõuda rinnapiima.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Uuringuid toimest autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimele ei ole läbi viidud. KSK'del ei ole täheldatud toimeid autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimele.

4.8 Kõrvaltoimed

Kõrvaltoimed, mida on kirjeldatud KSK'de kasutajatel, kuid seoseid ravimiga ei ole tõestatud ega ümber lükatud, on järgmised:

Organsüsteemi klass	Sage (≥1/100)	Aeg-ajalt (≥1/1000, <1/100)	Harv (<1/1000)
Silma kahjustused			kontaktläätsede talumatus
Vaskulaarsed häired			venoosne trombemboolia, arteriaalne trombemboolia
Seedetrakti häired	iiveldus, kõhuvalu	oksendamine, kõhulahtisus	
Immuunsüsteemi häired			ülitundlikkus
Uuringud	kehakaalu tõus		kehakaalu langus
Ainevahetus- ja toitumishäired		vedelikupeetus	
Närvisüsteemi häired	peavalu	migreen	
Psühhiaatrilised häired	depressiivne meeleolu, meeleolu muutused	libiido vähenemine	libiido suurenemine

Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired	rindade valulikkus, rindade hellus	rindade hüpertroofia	eritis tupest, eritis rinnast
Naha ja nahaaluskoe kahjustused		lööve, urtikaaria	nodoosne erüteem, mitmekujuline erüteem

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

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

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

KSK'de kasutajatel on esinenud järgmisi tõsiseid kõrvaltoimeid (toodud ka lõigus 4.4):

- Venoosne trombemboolia
- Arteriaalne trombemboolia
- Ajuveresoonkonna häired
- Hüpertensioon
- Hüpertriglütserideemia
- Muutused glükoositaluvuses või toime perifeersele insuliiniresistentsusele
- Maksakasvajad (hea- ja pahaloomulised)
- Maksafunktsiooni häired
- Kloasmid
- Päriliku angioödeemiga naistel võivad eksogeensed östrogeenid esile kutsuda või halvendada angioödeemi sümptomeid.
- Seisundid, mis võivad ilmneda või ägeneda KSK'de kasutamise ajal, kuid tõendus seose kohta ei ole lõplik: kolestaasiga seotud ikterus ja/või sügelemine; sapikivide teke; porfüüria; dissemineerunud erütematoosluupus; hemolüütilis-ureemiline sündroom; Sydenham'i korea; *herpes gestationis*; otoskleroosiga seotud kuulmise halvenemine, Crohn'i tõbi, haavandiline koliit, emakakaelavähk.

Suukaudsete kontratseptiivide kasutajatel on rinnanäärmevähki diagnoositud veidi sagedamini kui mitte-kasutajatel. Kuivõrd rinnavähk on alla 40-aastaste naiste seas haruldane, siis on lisajuhtude arv võrreldes rinnavähi üldise esinemissagedusega väike. Põhjuslik seos KSK'de kasutamisega ei ole teada. Lisateavet vt lõik 4.3 ja 4.4.

Võimalikest kõrvaltoimetest teavitamine

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

4.9 Üleannustamine

Puuduvad teated üleannustamisega seotud tõsistest kahjustustest. Toimeainet sisaldavate helekollaste tablettide üleannustamise korral võib esineda iiveldust, oksendamist ning noortel tüdrukutel vähest tupekaudset vereeritust. Antidoodid puuduvad, ravi on sümptomaatiline.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: gestageenide ja östrogeenide fikseeritud kombinatsioonid;
ATC-kood: G03AA10

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

KSK' del on lisaks raseduse vältimisele ning kõrvuti ebasoodsatele toimetele (vt lõik 4.4 ja 4.8) ka mitmeid positiivseid toimeid, mille alusel on võimalik otsustada sobiva rasestumisvastase meetodi üle. Need on regulaarsem menstruaaltsükkel ja vähem valulikum ning vähem väljendunud verejooksuga menstruaalsioonid. Viimasega seoses on ka väiksem oht rauapuudusaneemia tekkeks. Lisaks sellele on tõendeid endomeetriumi- ja munasarjavähi riski languse kohta. Kõrgeannuselised KSK' d (0,05 mg etüüülöstradioli) vähendavad munasarjatsüstide, vaagnapiirkonna põletikuliste haiguste, healoomuliste rinnanäärme haiguste ja ektoopilise raseduse esinemissagedust. Käesoleval hetkel pole teada, kas see kehtib ka madalama-annuseliste KSK' de kohta.

5.2 Farmakokineetilised omadused

- Gestodeen

Imendumine

Suukaudsel manustamisel imendub gestodeen kiirelt ja täielikult. Maksimaalne kontsentratsioon seerumis, mis on 2...4 ng/ml, saavutatakse pärast ühekordset manustamist ligikaudu 1 tunniga. Biosaadavus on ligikaudu 99%.

Jaotumine

Gestodeen seotakse seerumi albumiiniga ja suguhormooni siduva globuliiniga (SHBG). Vaid 1...2% kogu seerumi kontsentratsioonist esineb vaba steroidina, 50...70% on spetsiifiliselt seotud SHBG' ga. Etüüülöstradioli poolt indutseeritud SHBG kontsentratsiooni tõus mõjutab gestodeeni seondumist seerumi proteiiniga, põhjustades SHBG' ga seotud fraktsiooni tõusu ja albumiiniga seotud fraktsiooni langust. Gestodeeni jaotusruumala on 0,7 l/kg.

Biotransformatsioon

Gestodeen metaboliseerub täielikult järgides steroidide metaboliseerumist. Seerumi kliirens on 0,8 ml/min/kg. Gestodeeni akuutsel koosmanustamisel etüüülöstradioliga otsest koostoimet ei täheldatud.

Eritumine

Gestodeeni seerumitase alaneb kahefaasiliselt. Lõplikku dispositsiooni faasi iseloomustav poolväärtusaeg on ligikaudu 15 tundi. Gestodeen ei eritu muutumatul kujul. Metaboliidid erituvad uriini ja sapiga vahekorras 6:4, poolväärtusajaga 1 päev.

Püsiv plasmakontsentratsioon

Gestodeeni farmakokineetikat mõjutab SHBG tase, mis koosmanustamisel etüüülöstradioliga tõuseb ligikaudu kolm korda. Igapäevase manustamise korral tõuseb gestodeeni seerumitase kolme- kuni neljakordseks, saavutades püsiva plasmakontsentratsiooni ravitsükli teises pooles.

- Etüüülöstradiol

Imendumine

Suukaudsel manustamisel imendub etüüülöstradiol kiirelt ja täielikult. Maksimaalne kontsentratsioon seerumis, mis on ligikaudu 30 pg/ml, saavutatakse 1...2 tunniga. Imendumise ning esmase maksapassaazi käigus metaboliseerub etüüülöstradiol ulatuslikult, mille tulemusena on keskmine biosaadavus suukaudsel manustamisel ligikaudu 45%, suure individuaalse varieeruvusega vahemikus 20...65%.

Jaotumine

Etinüülöstradiool on suures ulatuses, kuid mittespetsiifiliselt seotud seerumalbumiiniga (ligikaudu 98%) ning indutseerib SHBG kontsentratsiooni tõusu seerumis. Etinüülöstradiooli jaotusruumala on ligikaudu 2,8...8,6 l/kg.

Biotransformatsioon

Presüsteemne konjugatsioon toimub peensoole limaskestas ja maksas. Esmane metabolism toimub läbi aromaatsa hüdroksülatsiooni, kuid moodustub ka mitmeid hüdroksüleeritud ja metüleeritud metaboliite, mis esinevad nii vabade metaboliitide kui ka glükuroniidide ja sulfaatide konjugaatidena. Metaboolse kliirensi tase vereseerumist on ligikaudu 2,3...7 ml/min/kg.

Eritumine

Etinüülöstradiooli plasmataase alaneb kahefaasiliselt, mida iseloomustavad poolväärtusajad on vastavalt 1 tund ja 10...20 tundi. Etinüülöstradiool ei eritu muutumatul kujul. Metaboliidid erituvad uriini ja sapiga vahekorras 4:6, poolväärtusajaga ligikaudu 1 päev.

Püsiv plasmakontsentratsioon

Vastavalt seerumi lõpliku dispositsioonifaasi muutlikele poolväärtusaegadele ja igapäevasele manustamisele, saavutatakse püsiv etinüülöstradiooli plasmataase ligikaudu ühe nädala möödudes.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

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

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Toimeainet sisaldavad tabletid:

laktoosmonohüdraat

mikrokristalne tselluloos

magneesiumstearaat

kaaliumpolakrilliin

OPADRY kollane YS-1-6386-G (hüpromelloos, titaandioksiid, kollane raudoksiid, punane raudoksiid)

makrogool 1450

vaha E

Platseebotabletid:

laktoosmonohüdraat

mikrokristalne tselluloos

magneesiumstearaat

kaaliumpolakrilliin

OPADRY valge YS-1-18024-A (hüpromelloos, hüdroksüpropüültselluloos, titaandioksiid,

polüetüleenglükool)

makrogool 1450

vaha E

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

Mirelle tabletid paiknevad läbipaistvast polüvinüülkloriidkilest ja alumiiniumlehest (kuumsuletava kattega) blisterpakendis.

Blisterpakendis on 28 tabletti.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Müügiloa hoidja:
Bayer Pharma AG
Müllerstraße 178
13353 Berlin
Saksamaa

8. MÜÜGILOA NUMBER

377502

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 08.02.2002.
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 31.01.2012.

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Ravimiametis kinnitatud aprillis 2014