

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Yarina, 3000 µg/30 µg õhukese polümeerikattega tabletid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Iga õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 3000 µg drospirenooni ja 30 µg etüüülöstradioli.
INN. *Drospirenonum, ethinylestradiolum*.

Teadaolevat toimet omavad abiained: 46 mg laktoosi.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Õhukese polümeerikattega tablett.

Helekollased ümmargused kaksikkumerad tabletid, mille ühele küljele on korrapärase kuusnurga sisse pressitud tähed "DO".

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Raseduse vältimine.

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

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Manustamisviis

Suukaudne.

Annustamine

Kuidas Yarina't võtta

Tablette tuleb võtta iga päev enam-vähem samal kellaajal, vajadusel koos vähesse koguse veega, blisterpakendil näidatud järjekorras. 21 järjestikusel päeval võetakse iga päev üks tablett. Enne iga järgneva pakendiga alustamist tuleb pidada 7-päevane tabletivaba intervall, mille jooksul esineb tavaliselt menstruatsioonitaoline vereeritus. See algab tavaliselt 2...3. päeval pärast viimase tableti võtmist ning ei pruugi lõppeda enne järgmise pakendi alustamist.

Kuidas alustada Yarina võtmist

- Kui eelmisel kuul pole hormonaalset kontratseptsiooni kasutatud

Tablettide võtmist tuleb alustada menstruatsioonitsükli esimesel päeval (st päeval, kui algab veritsus).

- Üleminek kombineeritud hormonaalselt kontratseptiivilt (kombineeritud suukaudne kontratseptiiv (KSK), tuperõngas või transdermaalne plaaster)

Eelistatult tuleb Yarina võtmist alustada eelnevalt kasutatud KSK viimase toimeainet sisaldava tableti võtmisele järgneval päeval, kuid hiljemalt eelneva KSK tabletivaba perioodi või platseebotablettide järgsel päeval. Tuperõnga või transdermaalse plaastri kasutamise korral tuleb Yarina võtmist alustada eelistatavalt vahendi eemaldamise päeval, kuid hiljemalt siis, kui oleks pidanud toimuma järgmine manustamine.

- Üleminek ainult gestageeni sisaldavalt meetodilt (ainult gestageeni sisaldavad rasestumisvastased tabletid e „pillid“, süst või implantaat) või gestageeni vabastavalt emakasiseselt vahendilt

Naine võib ainult gestageeni sisaldavalt rasestumisvastaselt tabletilt Yarina'le ümber lülituda ükskõik millisel päeval (implantaadi või emakasisese vahendi kasutamisel selle eemaldamise päeval; süstitava preparaadi korral päeval, mil peaks tehtama järgmine süst), kuid naist tuleb kõikidel juhtudel nõustada, et esimesel seitsmel tabletivõtmise päeval tuleb lisaks kasutada mõnda barjäärimeetodit.

- Esimese trimestri abordi järgselt

Naine võib alustada kombineeritud rasestumisvastaste tablettide võtmist kohe. Sel juhul ei ole täiendavad rasestumisvastased meetodid vajalikud.

- Sünnituse või teise trimestri abordi järgselt

Naist tuleb nõustada, et kontratseptsiooni alustatakse 21...28 päeva möödudes sünnitusest või teise trimestri abordist. Kui alustatakse hiljem, on soovitatav esimesel seitsmel päeval kasutada lisaks barjäärimeetodit. Kui naine on juba seksuaalvahekorras olnud, tuleb enne kombineeritud suukaudse kontratseptiivi (KSK) võtmise algust välistada rasedus või oodata ära esimene menstruatsioon.

Teavet imetavate naiste kohta vt lõik 4.6.

Kui tablette on jäänud võtmata

Kui tableti võtmine hilineb **vähem kui 12 tundi**, siis rasestumisvastane toime ei nõrgene. Naine peab võtma tableti niipea, kui see talle meenub ja järgmised tabletid tuleb võtta tavapärasel ajal.

Kui tableti võtmine hilineb **enam kui 12 tundi**, võib rasestumisvastane toime nõrgeneda.

Vahelejäänud tablettide osas tuleb juhendada järgmisest kahest põhireeglist.

1. Tablettide võtmises ei tohi kunagi tekkida pikemat pausi kui 7 päeva;
2. Selleks, et saavutada hüpotalamuse-käbikeha-munasarjade telje adekvaatne supressioon on vaja tablette võtta katkestusteta vähemalt 7 päeva.

Ülaltoodust lähtudes võib anda järgmisi soovitusi:

- Nädal 1

Naine peab võtma viimase võtmatajäänud tableti niipea, kui see talle meenub, isegi kui see tähendab, et ta peab võtma kaks tabletti samal ajal. Edasi tuleb tablette võtta tavalisel ajal. Peale selle tuleb järgmisel seitsmel päeval kasutada lisaks mõnda barjäärimeetodit, näiteks kondoomi. Kui naine on tableti võtmatajätmisele eelnenud seitsme päeva jooksul olnud seksuaalvahekorras, tuleb arvestada võimaliku rasedusega. Mida rohkem tablette on võtmata jäänud ja mida lähemale jääb see tabletivabale intervallile, seda suurem on rasestumise oht.

- Nädal 2

Naine peab võtma viimase võtmatajäänud tableti niipea, kui see talle meenub, isegi kui see tähendab, et ta peab võtma kaks tabletti samal ajal. Edasi tuleb tablette võtta tavalisel ajal. Eeldusel, et naine on võtmatajäänud tabletile eelnenud seitsmel päeval võtnud tablette õigesti, ei ole täiendavate rasestumisvastaste meetodite kasutamine vajalik. Kui vahele on jäänud rohkem kui üks tablett, tuleb järgnevad seitse päeva kasutada lisaks mõnda muud rasestumisvastast vahendit.

- **Nädal 3**

Lähenev tabletivaba intervall nõrgestab rasestumisvastast kaitset. Siiski saab rasestumisvastase toime langust ära hoida, muutes tablettide võtmise ajakava. Kui kasutada ühte järgmisest kahest võimalusest, ei tule täiendavat rasestumisvastast meetodit kasutada eeldusel, et eelnenud seitsmel päeval on tablette võetud õigesti. Kui tablette ei ole võetud õigesti, peab naine järgima kahest järgnevast võimalusest esimest ja kasutama järgnevad 7 päeva rasedusest hoidumiseks lisameetodit.

1. Naine peab võtma võtmatajäänud tableti niipea, kui see talle meenub, isegi kui see tähendab, et ta peab võtma kaks tabletti samal ajal. Edasi võetakse tablette tavalisel ajal. Järgmise pakendiga tuleb alustada kohe pärast eelmise lõpetamist, st kahe pakendi vahele ei tohi jätta tabletivaba intervalli. Tõenäoliselt ei esine kasutajal menstruatsioonitaolist vereeritust enne, kui teine pakend on lõpuni kasutatud, kuid tal võib tablettide võtmise ajal esineda määrimist või tsüklilist veritsust.

2. Naisele võib soovitada tablettide võtmise lõpetamist käigusolevast pakendist. Seejärel tuleb pidada 7-päevane tabletivaba intervall, mille sisse on arvestatud ka tableti vahelejätmise päev, ning jätkata uue pakendiga.

Kui naine on tablette võtmata jätnud ning tabletivaba intervalli ajal ei teki tal menstruatsioonitaolist verejooksu, tuleb arvestada võimaliku rasedusega.

Soovitused seedetrakti häirete korral

Raskete seedetrakti häirete (nt oksendamise või kõhulahtisuse) esinemise korral ei pruugi toimeaine täielikult imenduda ning kasutada tuleb täiendavaid rasestumisvastaseid meetodeid. Kui kasutaja oksendab 3...4 tundi pärast tableti võtmist, tuleb niipea kui võimalik võtta uus (asendus-)tablett. Võimaluse korral tuleb uus tablett võtta 12 tunni jooksul tavalisest tableti võtmise ajast. Kui möödub enam kui 12 tundi, kehtivad samad nõuanded, mis tableti võtmata jätmise korral (vt lõik 4.2). Kui naine ei taha muuta oma tavalist tabletivõtmise skeemi, peab ta võtma vajaliku(d) lisatableti(d) teisest blisterpakendist.

Kuidas menstruatsioonitaolist vereeritust edasi lükata

Menstruatsiooni edasilükkamiseks tuleb alustada uue Yarina blisterpakendiga ilma tabletivaba perioodita. Menstruatsiooni võib edasi lükata niikaua kui soovitakse, kuni teise pakendi tabletid saavad otsa. Rasestumisvastaste tablettide pikaajalisel järjestikusel kasutamisel võib esineda tsüklilist veritsust või määrimist. Regulaarset Yarina võtmist jätkatakse seejärel pärast 7-päevast tabletivaba perioodi.

Kui kasutaja soovib nihutada menstruatsiooni alguse praegusest erinevale nädalapäevale, võib talle soovitada lühendada algavat tabletivaba intervalli soovitud arvu päevade võrra. Mida lühem on tabletivaba intervall, seda suurem on tõenäosus, et menstruatsioonitaolist verejooksu ei teki ning et järgmise pakendi kasutamise ajal esineb tsüklilist veritsust või määrimist (nagu menstruatsiooni edasilükkamisel).

4.3 Vastunäidustused

Kombineeritud hormonaalseid kontratseptive (KHK) ei tohi kasutada järgmiste seisundite esinemisel. Kui mõni neist seisunditest tekib KHK kasutamisel esmakordselt, tuleb ravimi võtmine 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.
- Raske maksahaigus käesolevalt või anamneesis, kuni maksafunktsiooni näitajad ei ole normaliseerunud.
- Raske või äge neerupuudulikkus.
- Maksakasvaja (hea- või pahaloolumiline) käesolevalt või anamneesis.
- Hormoonsõltuv pahaloolumiline kasvaja või selle kahtlus (nt suguorganite või rinnanäärmevähk).
- Ebaselge etioloogiaga vaginaalne verejooks.
- 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 Yarina 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 Yarina kasutamine tuleb katkestada.

Teadaoleva või kahtlustatava VTE või ATE korral tuleb KHK-de kasutamine lõpetada. Antikoagulant-ravi (kumariinid) teratogeense toime tõttu tuleb antikoagulant-ravi alustamisel kasutada mõnda teist usaldusväärset rasestumisvastast meetodit.

• 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 ravimitel, nt Yarina'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 naisega nõu pidamist, veendumaks, et ta mõistab Yarina 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 drospirenooni sisaldavaid KHK-sid; levonorgestreeli sisaldavate KHK-de kasutajate seas on vastav näitaja ligikaudu kuus juhtu².

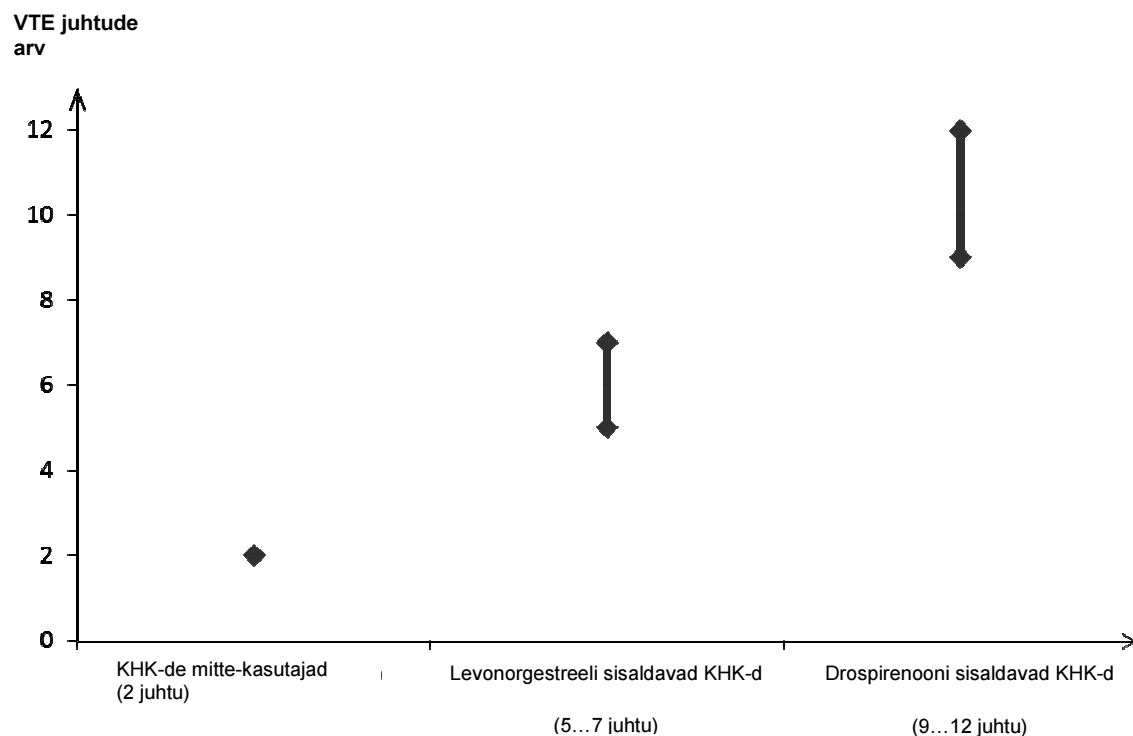
VTE juhtude arv aastas on mõlemal juhul väiksem, kui VTE eeldatav esinemissagedus raseduse ajal või sünnitusjärgsel perioodil.

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 võib 1...2% juhtudest lõppeda surmaga.

VTE juhtude arv 10 000 naise kohta ühes aastas



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

VTE riskifaktorid

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

Yarina 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 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 Yarina 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, jalgaha 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). Yarina 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 soovitatada 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 segasus, 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 rinnas, käsivarres või rinnaku all;
- ebamugavustunne, mis kiirgub selga, lõuga, kõripiirkonda, käsivarde, kõhtu;
- täistunne, sedehyäired või lämbumistunne;
- higistamine, iiveldus, oksendamine või peeringlus;
- äärmine nõrkus, ärevus või õhupuudus;
- kiire või ebakorrapärane südamerütm.

• Kasvajad

Mõnedes epidemioloogilistes uuringutes on leitud KSK-de pikaajalistel (> 5 aastat) kasutajatel emakakaelavähi riski tõusu, kuid puudub ühtne seisukoht, kui suures osas on need leiud seostatavad seksuaalkäitumise ja muude teguritega, nt inimese papilloomiviirusega (HPV).

54 epidemioloogilise uuringu metaanalüüs näitas, et KSK-de kasutajate seas on rinnanäärmevähi diagnoosimise suhteline risk vähesel määral tõusnud (RR=1,24). Suurenenud risk väheneb järk-järgult 10 aasta jooksul pärast KSK-de kasutamise lõpetamist. Kuna rinnanäärmevähi on alla 40-aastastel naistel harva, on rinnanäärmevähi diagnooside suurem arv KSK-de praegustel ja hiljuti lõpetanud kasutajatel väike, kui võrrelda rinnanäärmevähi üldise riskiga. Need uuringud ei tõesta põhjuslikku seost. Suurenenud riski põhjuseks võib olla suukaudsete kontratseptiivide kasutajatel rinnanäärmevähi varasema diagnoosimise, suukaudsete kontratseptiivide bioloogilised toimed või mõlema koosmõju. KSK-sid kunagi kasutanutel diagnoositud rinnanäärmevähid reeglina on kliiniliselt vähem arenenud kui nendel, kes ei ole mitte kunagi KSK-de kasutanud.

Harvadel juhtudel on KSK-de kasutajatel teatatud healoomulistest ja veel harvem pahaloormulistest maksakasvajatest. Üksikjuhtudel on need kasvajad viinud eluohtliku intraabdominaalse verejooksu tekkeni. Tugeva ülakõhuvalu, maksa suurenemise või intraabdominaalse verejooksu sümptomite tekke korral tuleb KSK-de võtvatel naistel diferentsiaaldiagnostikas arvestada ka maksakasvaja võimalusega.

Suuremate annustega KSK-de (50 mikrogrammi etüüülöstradioli) kasutamisel väheneb endomeetriumi- ja munasarjavähi risk. Kas sama kehtib ka väikeste annuste KSK-de kohta, vajab veel tõendamist.

- Muud seisundid

Yarina's sisalduv progestiin on kaaliumi säästvate omadustega aldosterooni antagonist. Enamusel juhtudest ei ole oodata kaaliumi sisalduse tõusu seerumis. Kliinilises uuringus on siiski mõnedel kerge kuni keskmise raskusega neerupuudulikkusega ning samaaegselt kaaliumisäästvat ravi saavatel patsientidel täheldatud kaaliumisisalduse kerget, mitteolulist tõusu drospirenoon-ravi ajal. Seetõttu soovitatakse esimese ravitsükli ajal kontrollida kaaliumi sisaldust seerumis patsientidel, kellel on neerupuudulikkus ja ravieelne kaaliumisisaldus seerumis on normi ülemisel piiril ning eelkõige kaaliumisäästvate ravimite samaaegsel võtmisel (vt lõik 4.5).

Hüpertriglütserideemiaga naistel või nendel, kellel see on perekonnaanamneesis, võib esineda KSK-de kasutamisel suurem risk pankreatiidi tekkeks.

Kuigi paljudel KSK-sid kasutavatel naistel on teatatud vererõhu väikesest tõusust, on kliiniliselt olulist vererõhu tõusu esinenud harva. Vaid nendel harvadel juhtudel on õigustatud kombineeritud suukaudsete kontratseptiivide kasutamise kohene lõpetamine. Kui eelnevalt hüpertensiivsel patsiendil ei allu KSK-de kasutamise ajal pidevalt kõrgenenud vererõhuväärtused või märkimisväärne vererõhu tõus antihüpertensiivsele ravile, tuleb KSK-de kasutamine lõpetada. KSK-de kasutamist võib jätkata, kui vererõhuraviga õnnestub saavutada normaalsed vererõhuväärtused.

Järgmiste seisundite esinemisest või halvenemisest on teatatud nii raseduse kui KSK-de kasutamise ajal, kuid tõendid seose kohta KSK-de kasutamisega ei ole lõplikud: kolestaasiga seotud ikterus ja/või sügelemine, sapikivid, porfüüria, süsteemne erütematoosne luupus, hemolüütilis-ureemiline sündroom, *chorea Sydenham*, rasedusherpes, otoskleroosiga seotud kuulmislangus.

Päriliku angioödeemiga naistel võivad eksogeensete östrogeenide kasutamisel tekkida või ägeneda angioödeemi nähud.

Ägedate või krooniliste maksafunktsiooni häirete korral võib osutada vajalikuks KSK-de kasutamise katkestamine seniks kuni maksafunktsiooni näitajad on normaliseerunud. KSK-de kasutamine tuleb lõpetada, kui kordub varasema raseduse või suguhormoonide kasutamise ajal esinenud kolestaatilise ikterus ja/või kolestaasiga seotud sügelus.

Kuigi kombineeritud suukaudsed kontratseptiivid võivad mõjutada perifeerset insuliiniresistentsust ja glükoositolerantsi, ei ole tõendeid, et väikeseaannuseliste (sisaldavad < 0,05 mg etüünlöstradiooli) KSK-de kasutamisel tuleks suhkruhaigetel raviskeemi muuta. Suhkruhaigeid naisi tuleb siiski hoolikalt jälgida, seda eelkõige KSK-de kasutamise alguses.

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

Aeg-ajalt võivad tekkida kloasmid, seda eelkõige naistel, kellel on varem esinenud raseduspigmendilaike. Kui patsiendil on soodumus kloasmid tekkeks, tuleks KSK-de võtmise ajal vältida päikese- ja ultraviolettkiirgust.

Iga tablett sisaldab 46 mg laktoosi. Harvaesineva päriliku galaktoosi talumatuse, laktaasi puudulikkuse või glükoosi-galaktoosi imendumishäirega patsiendid, kes on laktoosivabal dieedil, peavad arvestama ka selle laktoosikogusega.

Meditsiiniline läbivaatus/konsultatsioon

Enne Yarina'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 Yarina riskile võrreldes teiste KHK-dega, VTE ja ATE sümptomite, teadaolevatele riskifaktoritele ja sellele, mida teha tromboosikahtluse korral.

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

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

Efektiivsuse vähenemine

KSK-de efektiivsus võib väheneda, kui unustatakse tablette võtta (vt lõik 4.2), kui tablettide võtmise ajal esineb seedetrakti häireid (vt lõik 4.2) või samaaegselt võetavate ravimite toime (vt lõik 4.5).

Menstruaaltsükli reguleeriva toime vähenemine

Kõikide kombineeritud suukaudsete kontratseptiivide kasutamisel võivad tekkida ebaregulaarsed verejooksud (määrimine või tsüklilised veritsused), seda eelkõige kasutamise esimestel kuudel. Seetõttu on ebaregulaarsete verejooksude analüüsimine põhjendatud alles umbes kolme tsükli möödudes.

Kui ebaregulaarsed vereeritused püsivad või tekivad pärast eelnevaid regulaarseid menstruaaltsükleid, tuleks kahtlustada mittehormonaalseid põhjuseid ja näidustatud on asjakohased diagnostilised meetmed raseduse ja pahaloomulise haiguse välistamiseks. Siia võib kuuluda küretaaz.

Osail naistel ei pruugi tabletivaba intervalli ajal menstruatsioonitaolist verejooksu tekkida. Kui tablette on võetud vastavalt juhiste (vt lõik 4.2), pole rasedus tõenäoline. Kui enne esimest ärajäänud menstruatsioonilaadset veritsust ei ole KSK-sid võetud vastavalt nende juhistele või kui menstruatsioonitaoline verejooks jääb ära kaks korda järjest, tuleb enne KSK-de kasutamise jätkamist välistada rasedus.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

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

- Teiste ravimite toime Yarina'le

Koostoimed teiste ravimite ja suukaudsete kontratseptiivide vahel võivad põhjustada tsükliliseid verejooke ja/või rasestumisvastase toime langust. Kirjanduses on kirjeldatud alltoodud koostoimeid.

Maksa metabolism

Koostoimed võivad tekkida ravimitega, mis indutseerivad maksaensüüme ning mille tulemusena kiireneb suguhormoonide kliirens (nt fenütoiin, barbituraadid, primidoon, karbamasepiin, rifampitsiin, bosentaan ja HIV ravimid (nt ritonaviir, nevirapiin)). Koostoimeid on võimalikud ka okskarbasepiini, topiramaadi, felbamaadi, griseofulviini ja naistepuna (*hypericum perforatum*) sisaldavate taimsete preparaatidega. Maksimaalne ensüümide induksioon ilmneb tavaliselt 10 päeva jooksul, kuid võib püsida vähemalt 4 nädalat pärast ravikuuri lõppu.

Sekkumine enterohepaatilisse tsirkulatsiooni

Kontratseptsiooni ebaõnnestumisest on teatatud ka antibiootikumide nagu penitsilliinide ja tetratsükliinide kasutamisega seoses. See toimemehhanism ei ole veel selge.

Tegutsemine

Naised, kes kasutavad lühiajaliselt ükskõik milliseid ülalmainitud ravimiklassidesse kuuluvaid ravimeid või üksikuid toimeaineid (maksaensüüme indutseerivad ravimid) ja rifampitsiini, peavad ravi ajal ja 7 päeva pärast ravi lõppu kasutama KSK-le lisaks ajutiselt ka barjäärimeetodit.

Rifampitsiini võtavad naised peavad barjäärimeetodit kasutama KSK-de võtmisele lisaks nii rifampitsiini võtmise ajal kui ka 28 päeva pärast ravi lõppu.

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

Naised, kes kasutavad antibiootikume (va rifampitsiin vt eespool) peavad ravi ajal ja 7 päeva pärast ravi lõppu kasutama lisaks ka barjäärimeetodit.

Juhul kui koosmanustatavaid ravimeid võetakse edasi pärast ühe KSK blisterpakendi tühjaks saamist, tuleb uue pakendiga alustada ilma tavapärase tabletivaba intervallita.

Drospirenooni põhimetaboliidid inimese plasmas moodustuvad ilma tsütokroom P450 süsteemi osaluseta. Selle ensüümisüsteemi inhibiitorid ei mõjuta seetõttu tõenäoliselt drospirenooni metabolismi.

- **Yarina mõju teiste ravimite toimele**

Suukaudsed kontratseptiivid võivad mõjutada teatud teiste toimeainete metabolismi. Sellest tulenevalt võib nende toimeainete sisaldus plasmas ja kudedes kas suureneda (nt tsüklosporiin) või väheneda (nt lamotrigiin).

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

- **Muud koostoimed**

Neerupuudulikkuseta patsientidel ei ilmnenud drospirenooni ja AKE inhibiitorite või MSPVA-de samaaegsel kasutamisel olulist toimet seerumi kaaliumitasemele. Siiski ei ole uuritud Yarina kasutamist koos aldosterooni antagonistide või kaaliumisäästvate diureetikumidega. Neil juhtudel tuleb ravi esimeses tsüklis määrata kaaliumi sisaldust seerumis (vt lõik 4.4).

- **Laboratoorsed analüüsid**

Kontratseptiivsete steroidide kasutamine võib mõjutada teatud laboratoorsete analüüsides tulemusi, sh maksa-, kilpnäärme-, neerupealise- ja neerufunktsiooni biokeemilisi parameetreid; (transport)valkude plasmaväärtust, nagu näiteks kortikosteroidide siduva globuliini ja lipiidide/lipoproteiinide fraktsioone; süsivesikute ainevahetuse parameetreid ja koagulatsiooni ning fibrinolüüsi parameetreid. Muutused jäävad reeglina normi piiridesse. Nõrga mineralokortikoidide vastase toime tõttu suurendab drospirenoon reniini aktiivsust ja aldosterooni taset plasmas.

4.6 Rasedus ja imetamine

Yarina ei ole näidustatud kasutamiseks raseduse ajal.

Kui naine rasestub Yarina kasutamise ajal, tuleb Yarina kasutamine kohe lõpetada. Ulatuslikud epidemioloogilised uuringud ei ole näidanud suurenenud riski sünnidefektide tekkeks, kui ema on enne rasedust KSK-sid kasutanud ega teratogeenset toimet juhul, kui KSK-sid võeti tahtmatult raseduse ajal.

Loomkatsed on näidanud soovimatuid toimeid tiinuse ja laktatsiooni ajal (vt lõik 5.3). Neile tuginedes ei saa välistada toimeainete hormonaalsest mõjust tingitud soovimatute toimete teket. Kombineeritud suukaudsete kontratseptiivide raseduseaegsest kasutamisest saadud üldise kogemuse järgi ei ole siiski tõestatud, et neil oleks kahjulikku toimet inimesele.

Yarina raseduseaegse kasutamise kogemused on liialt piiratud, et võimaldada lõplikku järeldust Yarina negatiivsete toimete kohta rasedusele ning loote ja vastsündinu tervisele. Praeguseks puuduvad asjakohased epidemioloogilised andmed.

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

Kombineeritud suukaudsed kontratseptiivid võivad avaldada mõju imetamisele, vähendades rinnapiima kogust ja muutes selle koostist. Seetõttu ei ole KSK-de kasutamine üldjuhul soovitatav

enne, kui laps on täielikult rinnapiimast võõrutatud. Kontratseptiivsed steroidid ja/või nende metaboliidid võivad väikeses koguses imenduda rinnapiima. Need kogused võivad avaldada toimet lapse organismile.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Ravimi toime kohta autojuhtimisele ja masinate käsitlemise võimele ei ole uuringuid läbi viidud. Kombineeritud suukaudsete kontratseptiivide kasutajatel ei ole täheldatud toimet autojuhtimise ega masinatega töötamise võimele.

4.8 Kõrvaltoimed

Tõsised kõrvaltoimed, mida seostatakse KSK-de kasutamisega on loetletud lõigus 4.4. Yarina kasutamise ajal on kirjeldatud järgmisi kõrvaltoimeid.

Organsüsteemi klass	Kõrvaltoimete esinemissagedused		
	Sage ≥1/100 kuni <1/10	Aeg-ajalt ≥1/1 000 kuni <1/100	Harv ≥1/10 000 kuni <1/1000
Immuunsüsteemi häired			Ülitundlikkus, astma
Psühhiaatrilised häired	Depressiivne meeleolu		
Närvisüsteemi häired	Peavalu		
Kõrva ja labürindi kahjustused			Hüpakuusia
Vaskulaarsed häired	Migreen	Hüpertensioon, hüpotensioon	Venoosne trombemboolia (VTE) Arteriaalne trombemboolia (ATE)
Seedetrakti häired	Iiveldus	Oksendamine, kõhulahtisus	
Naha ja nahaaluskoe kahjustused		Akne, ekseem, kihelus, alopeetsia	Nodoosne erüteem, mitmekujuline erüteem
Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired	Menstruatsioonihäired, tsüklisisesed vereeritused, rindade valulikkus, rindade hellus, leukorröa, vaginaalne kandidoos	Rindade suurenemine, libiido muutused, vaginiit	Eritis rinnanäärmetest
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid		Vedelikupeetus, kehakaalu muutused	

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

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

Kombineeritud suukaudseid kontratseptiive võtvatel naistel on kirjeldatud järgmisi raskeid kõrvaltoimeid, mida on lähemalt käsitletud lõigus 4.4:

- venoossed trombembooliad;
- arteriaalsed trombembooliad;
- hüpertensioon;
- maksakasvajad;
- haigusseisundite teke või süvenemine, mille seost KSK-de kasutamisega ei ole lõplikult kinnitatud: Crohni tõbi, haavandiline koliit, epilepsia, emakamüoomid, porfüüria, süsteemne erütematoosne luupus, *herpes gestationis*, *chorea Sydenham*, hemolüütilis-ureemiline sündroom, kolestaatiline ikterus;
- kloasmid;
- ägedate või krooniliste maksafunktsiooni häirete korral võib osutuda vajalikuks KSK-de kasutamise lõpetamine seniks kuni maksafunktsiooni näitajad on normaliseerunud;
- päriliku angioödeemiga naistel võivad eksogeensete östrogeenide kasutamisel tekkida või ägeneda angioödeemi nähud.

Rinnanäärmevähi diagnoosimise sagedus on KSK-de kasutajate seas vähesel määral tõusnud. Et rinnanäärmevähk on nooremate kui 40-aastaste naiste seas väga harv, on sageduse arvuline tõus väike, kui arvestada rinnanäärmevähi üldist riski. Seos KSK-de kasutamisega on ebaselge. Täpsem teave on toodud lõikudes 4.3 ja 4.4.

Võimalikest kõrvaltoimetest teavitamine

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

4.9 Üleannustamine

Yarina üleannustamise kogemused puuduvad. Kombineeritud suukaudsete kontratseptiivide kasutamisel saadud üldiste kogemuste alusel võivad tablettide üleannustamisel tekkida järgmised sümptomid: iiveldus, oksendamine ja noortel tüdrukutel vähene tupekaudne verejooks. Antidoodid puuduvad ja edasine ravi peab olema sümptomaatiline.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: gestageenid ja östrogeenid, nende püsivad kombinatsioonid
ATC kood: G03AA12

Vahendi efektiivsuse Pearli indeks: 0,09 (ülemine kahepoolne 95% usalduspiir: 0,32).
Üldine Pearli indeks (meetodi "viga" + patsiendi „viga”): 0,57 (ülemine kahepoolne 95% usalduspiir: 0,90).

Yarina rasestumisvastane toime põhineb erinevate tegurite koostoimel. Neist olulisimad on ovulatsiooni pärssimine ja endomeetriumi muutused.

Yarina on kombineeritud suukaudne kontratseptiiv, mis sisaldab etünnüülöstradioli ja gestageen drospirenooni. Raviannustes on drospirenoonil ka antiandrogeensed ja nõrgad mineralokortikoidide vastased omadused. Östrogeenne, glükokortikoidne ja glükokortikoidide vastane toime puudub. Seetõttu on drospirenooni farmakoloogiline profiil lähedane organismis leiduvale progesteroonile.

Kliinilistest uuringutest on saadud viiteid, et Yarina kerged antimineralokortikoidsed omadused avalduvad kerge antimineralokortikoidse toimena.

5.2 Farmakokineetilised omadused

- Drospirenoon

Imendumine

Suukaudselt manustatud drospirenoon imendub kiiresti ja peaaegu täielikult. Toimeaine maksimaalne sisaldus seerumis (ligikaudu 38 nanogrammi/ml) saavutatakse ligikaudu 1...2 h möödudes ühekordsest manustamisest. Biosaadavus on vahemikus 76...85%. Samaaegne manustamine koos toiduga ei mõjuta drospirenooni biosaadavust.

Jaotumine

Pärast suukaudset manustamist hakkab drospirenooni sisaldus seerumis langema terminaalse poolväärtusajaga 31 h. Drospirenoon on seotud seerumi albumiiniga ning ei seonu suguhormooni siduva globuliini (SHBG) ega kortikoide siduva globuliiniga (CBG). Vaid 3...5% toimeaine üldisest seerumikontsentratsioonist on veres vaba steroidina. Etünüülöstradioolist tingitud SHBG suurenemine ei mõjuta drospirenooni seondumist valkudele. Drospirenooni keskmine jaotusruumala on $3,7 \pm 1,2$ l/kg.

Biotransformatsioon

Suu kaudu manustatud drospirenoon läbib ulatusliku metabolisatsiooni. Peamised metaboliidid plasmas on drospirenooni happevormid, mis tekivad laktooniringi avanemisel ning 4,5-dihüdro-drospirenoon-3-sulfaat, mis mõlemad tekivad ilma P450 süsteemi vahendusega. Drospirenoon metaboliseeritakse väikeses ulatuses tsütokroom P450 3A4 vahendusel. Samuti on drospirenoonil tõestatud võime inhibeerida P450 3A4 ensüümisüsteemi ja tsütokroomi P450 1A1, tsütokroomi P450 2C9 ja tsütokroomi P450 2C19 *in vitro*.

Eritumine

Drospirenooni metaboolse kliirensi kiirus seerumis on $1,5 \pm 0,2$ ml/min/kg. Drospirenoon eritub muutumatul kujul ainult jääkidenä. Drospirenooni metaboliidid eritatakse väljaheite ja uriiniga vahekorras 1,2 : 1,4. Metaboliitide ekskretsiooni poolväärtusaeg uriini ja väljaheidetega on ligikaudu 40 h.

Tasakaalukontsentratsioon

Ravitsükli ajal on drospirenooni maksimaalsed püsikontsentratsioonid seerumis ligikaudu 70 nanogrammi/ml, mis saavutatakse ligikaudu 8-päevase raviga. Drospirenooni sisaldus seerumis kuhjus ligikaudu 3 korda terminaalse poolväärtusaja ja annustamisintervallide suhtena.

Patsientide erirühmad

Neerupuudulikkuse mõju

Drospirenooni seerumi püsikontsentratsioon oli kerge neerupuudulikkusega (kreatiniini kliirens CL_{Cr}, 50...80 ml/min) naistel võrreldav normaalse neerufunktsiooniga naistega. Drospirenooni sisaldus seerumis oli keskmise neerupuudulikkusega (CL_{Cr}, 30...50 ml/min) naistel keskmiselt 37% suurem kui normaalse neerufunktsiooniga naistel. Drospirenooniravi talusid hästi ka kerge kuni keskmise neerupuudulikkusega naised. Drospirenoonravi ei mõjutanud kaaliumi seerumikontsentratsioone kliiniliselt olulisel määral.

Maksapuudulikkuse mõju

Üksikannuse uuringus vähenes suukaudne kliirens (CL/F) keskmise maksapuudulikkusega vabatahtlikel ligikaudu 50%, kui võrrelda normaalse maksafunktsiooniga isikute näitajatega. Täheldatud drospirenooni kliirensi langus keskmise maksapuudulikkusega vabatahtlikel ei põhjustanud üheski osas olulisi erinevusi kaaliumi seerumikontsentratsioonides. Isegi suhkurtõve olemasolu ja kaasuv spironolaktoon-ravi (kaks tegurit, mis soodustavad hüperkaleemia teket) ei põhjustanud kaaliumi seerumisisalduse tõusu üle normi ülemise piiri. Seega saab järeldada, et drospirenoon on kerge kuni keskmise maksapuudulikkusega (Child-Pugh B) patsientidele hästi talutav.

Etnilised rühmad

Jaapanlannadel ja kaukaaslannadel ei täheldatud drospirenooni ega etünüülöstradiooli farmakokineetikas kliiniliselt olulisi erinevusi.

- Etinüülöstradiool

Imendumine

Suu kaudu manustatud etinüülöstradiool imendub kiiresti ja täielikult. 30 µg manustamisel saavutatakse maksimaalne kontsentratsioon seerumis, mis on ligikaudu 100 pg/ml, 1...2 tunniga. Esmase maksapassaaži käigus metaboliseerub etinüülöstradiool ulatuslikult, suure individuaalse varieeruvusega. Absoluutne biosaadavus on ligikaudu 45%.

Jaotumine

Etinüülöstradiooli distributsiooni maht on ligikaudu 5 l/kg ning see on ligikaudu 98% ulatuses seotud plasmavalkudega. Etinüülöstradiool indutseerib SHBG ja CBG sünteesi maksas. Ravi käigus 30 µg etinüülöstradiooliga tõuseb SHBG kontsentratsioon seerumis tasemelt 70 nmol/l väärtuseni ligikaudu 350 nmol/l.

Väike kogus etinüülöstradiooli jõuab rinnapiima (0,02% annusest).

Biotransformatsioon

Etinüülöstradiool metaboliseerub täielikult (metaboolse kliirensi tase vereseerumist on 5 ml/min/kg).

Eritumine

Etinüülöstradiool ei eritu olulisel määral muutumatul kujul. Etinüülöstradiooli metaboliidid erituvad uriini ja sapiga suhtes 4:6. Metaboliitide eritumise poolväärtusaeg on ligikaudu üks päev. Eritumise poolväärtusaeg on 20 tundi.

Tasakaalukontsentratsioon

Tasakaalukontsentratsioon saavutatakse ravitsükli teisel poolel ja etinüülöstradiooli seerumi tasemed kuhjuvad 1,4 kuni 2,1 korda.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Loomkatsetes piirdusid drospirenooni ja etinüülöstradiooli toimed tuntud farmakoloogiliste toimetega. Eelkõige loomade reproduktsoonitoksilisuse uuringutest selgusid embrüotoksilised ja lootetoksilised toimed, mida peetakse liigispetsiifiliseks. Kui annused olid suuremad kui Yarina kasutajatel, täheldati roti loodetel (kuid mitte ahvidel) mõju soolisele diferentseerumisele.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Tableti sisu:

Laktoosmonohüdraat

Maisitärklis

Eelželatineeritud maisitärklis

Povidoon K25

Magneesiumstearaat

Tableti kate:

Hüpromelloos

Makrogool 6000

Talk

Titaandioksiid (E171)

Raudoksiidi kollane pigment (E172)

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

3 aastat.

6.4 Säilitamise eritingimused

Säilitamise eritingimusi ei ole.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

PVC/alumiinium blisterpakend.

Pakendis on 21 tabletti.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Erinõuded puuduvad.

Kasutamata ravim või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele seadustele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Bayer Pharma AG
Müllerstraße 178
13353 Berlin
Saksamaa

8. MÜÜGILOA NUMBER

342401

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 09.02.2001

Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 01.02.2011

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Ravimiametis kinnitatud septembris 2014