

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Tri-Regol, kaetud tabletid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Kalenderpakendis on 21 tabletti: 6 roosat, 5 valget ja 10 kollast tabletti.

Üks roosa tablett sisaldab 50 mikrogrammi levonorgestreeli ja 30 mikrogrammi etinüülöstradioli;

Üks valge tablett sisaldab 75 mikrogrammi levonorgestreeli ja 40 mikrogrammi etinüülöstradioli;

Üks kollane tablett sisaldab 125 mikrogrammi levonorgestreeli ja 30 mikrogrammi etinüülöstradioli.

INN. *Levonorgestrelum, ethinylestradiolum*

Teadaolevat toimet omavad abiained: üks tablett sisaldab 33 mg laktoosmonohüdraati, 22,013 mg sahharoosi ja vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Kaetud tablett.

Roosad, läikivad, kaksikkumerad, ümmargused suhkrukattega tabletid läbimõõduga 6 mm.

Valged, läikivad, kaksikkumerad, ümmargused suhkrukattega tabletid läbimõõduga 6 mm.

Kollased, läikivad, kaksikkumerad, ümmargused suhkrukattega tabletid läbimõõduga 6 mm.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Raseduse hormonaalne vältimine.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Annustamine

Kuidas Tri-Regol'i tablette võtta

Tablette tuleb võtta suukaudselt pakendil näidatud järjekorras, iga päev umbes samal ajal, vajadusel koos vähese vedelikuga. Iga päev tuleb võtta üks tablett 21-järjestikusel päeval. Iga järgneva pakiga alustatakse pärast 7 päevast tabletivaba perioodi, mille ajal tekib ärajätu vereeritus. See algab tavaliselt 2...3. päeval pärast viimase tableti võtmist ja ei pruugi lõppeda enne järgmise paki alustamist.

Kuidas alustada Tri-Regol'i tablettide kasutamist

Varem ei ole hormonaalset kontratseptsiooni kasutatud (viimase kuu jooksul)

Kasutaja peab alustama tablettide võtmisega naise loomuliku tsükli esimesel päeval (= esimesel päeval, mil tal on menstruaalvere eritus). Tri-Regol'i kasutamist on lubatud alustada ka 2...7. päeval, kuid esimese seitsme tablettide võtmise päeva jooksul on soovitatav kasutada lisaks mittehormonaalset rasestumisvastast barjäärimeetodit (nt kondoom või spermitsiid).

Üleminek teiselt kombineeritud suukaudselt rasestumisvastaselt preparaadilt (KSK):

Eelistatult tuleb esimene Tri-Regol tablett võtta päeval, mis järgneb eelmise rasestumisvastase ravimi tabletivabale perioodile.

Üleminek ainult gestageeni sisaldavalt preparaadilt (minipill, süst, implantaat):

Kasutaja võib ainult gestageeni sisaldavatel tablettidel ümber lülituda mistahes päeval (üleminek implantaadilt: implantaadi eemaldamise päeval; üleminek süstilt: päeval, mil peaks süstitama järgmine annus). Kõigil neil juhtudel tuleb kasutajal soovitada esimesel 7 tableti võtmise päeval kasutada lisaks mõnda mittehormonaalset rasestumisvastast vahendit.

Pärast aborti esimesel trimestril.

Tablettide võtmisega võib naine alustada kohe. Sel juhul ei ole vajadust kasutada täiendavaid rasestumisvastaseid meetodeid.

Pärast sünnitust või aborti teisel trimestril.

Rinnaga toitvad naised – vt lõik 4.6.

Naistel, kes ei toida last rinnaga soovitatakse alustada 28 päeva pärast sünnitust või pärast teisel trimestril tehtud aborti. Seitsmel esimesel päeval peab soovitama täiendava barjäärimeetodi kasutamist, kui alustatakse hiljem. Juhul, kui on juba olnud kaitsmata vahekord, tuleb enne tablettide võtmist välistada rasedus või peab ootama järgmise menstruatsiooni.

Kui tablett on jäänud õigel ajal võtmata:

Kui tableti võtmine on vahele jäänud, võib rasestumisvastane toime olla vähenenud, seda eriti, kui vahelejäädud tablett pikendab tabletivaba perioodi.

Kui kasutaja on tableti võtmisega hiljaks jäänud **vähem kui 12 tundi**, tuleb see võtta niipea, kui see meenub ning järgnevad tabletid tuleb võtta tavalisel kellaajal.

Kui kasutaja on tableti võtmisega hiljaks jäänud **rohkem kui 12 tundi**, võib rasestumisvastane toime olla nõrgenenud.

- Kasutaja peab võtma viimase unustatud tableti niipea, kui see talle meenub, isegi kui see tähendab, et tuleb võtta 2 tabletti samal päeval. Järgnevalt tuleb tablettide võtmisega jätkata tavalisel ajal. Samuti tuleb 7 järgmisel päeval kasutada täiendavat barjäärimeetodit nagu kondoom.
- Kui need 7 päeva kattuvad päevaga, mil võetakse olemasolevast pakendist viimane tablett, tuleb uue pakendiga alustada kohe pärast eelmise lõpetamist, 2 pakendi vahele ei tohi jätta pausi. Sellega välditakse tableti võtmises pikemat pausi, mistõttu väheneb ka võimalus ovulatsiooni tekkeks. Kasutajal ei teki tõenäoliselt menstruatsiooni enne teise pakendi lõpetamist, kui tablettide võtmise ajal võib tekkida määrimine või läbimurdeverejooks.
- Kui kasutajal ei teki menstruatsiooni teise pakendi lõpetamise järgselt, tuleb välistada rasedus enne, kui alustatakse tablettide võtmist järgmisest pakendist.

Seedetrakti häirete korral

Raskete mao-sooletrakti häirete korral võib toimeainete imendumine olla mittetäielik ja tuleb tarvitusele võtta täiendavad rasestumisvastased meetmed.

Kui oksendamine või raske kõhulahtisus esineb 3 kuni 4 tundi pärast tableti võtmist, peaks naine vahelejäädud tablettide kohta lugema lõiku „Kui tablett on jäänud õigel ajal võtmata“. Naine peaks võtma õige värvusega aktiivse tableti järgmisest pakendist.

Menstruatsiooni edasilükkamine:

Menstruatsiooni edasilükkamiseks tuleb alustada tablettide võtmisega uuest Tri-Regol pakendi viimasest faasist (kollased tabletid) ilma tabletivaba perioodita. Menstruatsiooni on võimalik edasi lükata nii kaua kui soovitakse või kuni kõik kollased tabletid on ära võetud. Tsükli pikendamisega seoses võib tekkida määriv veritsus või nn läbimurdeveritsus. Tavapärast Tri-Regol'i võtmist võib jätkata pärast 7-päevast tabletivaba intervalli.

Manustamisviis

Suukaudne.

4.3 Vastunäidustused

Suukaudseid kontratseptiive ei tohi kasutada naistel, kellel esineb mõni järgnevatest seisunditest. Kui mõni neist seisunditest tekib esmakordselt KOK-de kasutamise ajal, tuleb tablettide võtmine koheselt lõpetada.

- Olemasolev või anamneesis esinev venoosne või arteriaalne tromboos/trombemboolia juhtum (süvaveenide tromboos, kopsuemboolia, müokardiinfarkt) või ajuveresoonkonna juhtum.
- Olemasolev või anamneesis prodromaaltromboos (nt transitoorne isheemiline atakk, stenokardia).
- Anamneesis koldeliste neuroloogiliste sümptomitega migreen.
- Vaskulaarsete sümptomitega suhkurtõbi.
- Tõsine või mitu olemasolevat riskifaktor(it) venoosse või arteriaalse tromboosi tekkeks võivad samuti olla vastunäidustuseks (vt lõik 4.4).
- Raske hüpertensioon.
- Raske düslipoproteineemia.
- Vaskulaarse tekkega silmahaigused.
- Pärilik või omandatud soodumus venoosse või arteriaalse tromboosi tekkeks nagu APC-resistentsus, antitrombiin-III- defitsiit, C-valgu defitsiit, hüperhomotsüsteineemia ja fosfolipiidide vastased antikehad (antikardioliipiin- antikehad, luupus- antikoagulant).
- Pankreatiit ja sellega seotud anamnees, mis on seotud raske hüpertriglütserideemiaga.
- Olemasolev või anamneesis esinenud raske maksahaigus, kui maksafunktsiooni testide väärtused ei ole normaliseerunud.
- Teadaolevad või kahtlustatavad suguhormoonidest sõltuvad pahaloomulised kasvaja (nt suguelundite või rindade).
- Olemasolev või varasem maksatuumor (hea- või pahaloomuline).
- Ebaselge etioloogiaga vaginaalne verejooks.
- Ülitundlikkus toimeainete levonorgestreeli, etinüülöstradioli või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes.

Tri-Regol'i samaaegne kasutamine ombitasviiri/paritapreviiri/ritonaviri ja dasabuviiri (vt lõigud 4.4 ja 4.5) sisaldavate ravimitega on vastunäidustatud.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Meditsiiniline läbivaatus/konsultatsioon

Enne Tri-Regol'i esmakordset kasutamist, ravi taasalustamist ning edaspidi regulaarselt tuleb koguda täielik meditsiiniline anamnees seoses võimalike vastunäidustuste (lõik 4.3) ja erihoiatustega (lõik 4.4). Regulaarne meditsiiniline hindamine on väga oluline, kuna vastunäidustused (nt mööduv isheemiline atakk) või riskifaktorid (nagu pärilik venoosne või arteriaalne tromboos) võivad ilmneda kombineeritud suukaudsete kontratseptiivide esmakordse kasutamise ajal. Edasiste perioodiliste kontrolluuringute sagedus ja olemus peab põhinema kehtival kliinilise praktika juhistel ning olema kohandatud individuaalselt igale naisele, kuid peab hõlmama vähemalt vererõhu kontrolli, rindade, kõhuõõne ja emakakaela uuringut, sealhulgas emakakaela tsütoloogiat.

Naistele tuleb selgitada, et kombineeritud suukaudsed kontratseptiivid (KSK) ei kaitse HIV-nakkuse (AIDS-i) ega teiste sugulisel teel levivate haiguste eest.

Hoiatused

Mistahes allpool nimetatud seisundi/riskifaktori esinemisel tuleb kaaluda KSK-de kasutamisest saadavat kasu võimalike riskide vastu igal individuaalsel juhul ja arutada koos naisele, enne kui ta otsustab seda kasutama hakata. Naisele tuleb öelda, et nimetatud seisundite või riskifaktorite ägenemisel või esmakordsel ilmnemisel tuleb pöörduda oma arsti poole. Siis otsustab arst, kas KSK-de kasutamine tuleb katkestada.

Vereringe häired

Epidemioloogilised uuringud on näidanud, et VTE esinemissagedus väikese östrogeenisaldusega

(<50 mikrogrammi etinüülöstradioli) suukaudsete kontratseptiivide kasutajate seas on vahemikus 20...40 juhtu 100 000 naise-aasta kohta, kuid riskimäär varieerub sõltuvalt kasutatavast gestageenist. Võrdluseks: pille mittekasutataval naistel esineb 5...10 haigusjuhtu 100 000 naise-aasta kohta.

VTE lisarisk on suurim kombineeritud suukaudsete rasestumisvastaste pillide esimesel kasutamise aastal. See risk on aga väiksem kui rasedusaegne VTE risk. Rasedusega seotud VTE juhtude hulk on arvestuslikult 60 juhtu 100 000 raseduse kohta.

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

VTE üldine absoluutne risk (esinemissagedus) levonorgestreeli ja 30 mikrogrammi etinüülöstradioli sisaldavate kombineeritud suukaudsete kontratseptiivide kasutamisel on ligikaudu 20 juhtu 100 000 naise-aasta kohta. Epidemioloogilistes uuringutes on kombineeritud KSKde kasutamist seostatud arteriaalse tromboosi ja trombemboolia juhtudega nagu müokardi infarkt, insult, süvaveeni tromboos ja kopsuemboolia.

Väga harva on rasestumisvastaste pillide kasutajatel teatatud tromboosi esinemisest teistes veresoontes, nt maksa, mesenteeriumi, neeru, aju või silma võrkkesta veenides ja arterites. Puudub ühtne seisukoht selle kohta, kas nende nähtude esinemine on seotud hormonaalsete kontratseptiivide kasutamisega või mitte.

Venoosse või arteriaalse tromboosi/trombemboolia nähtude või insuldi sümptomid võivad olla järgmised:

- ühepoolne valu ja/või turse jalas;
- äkki tekkinud tugev valu rinnus, kiirgumisega või ilma kiirgumiseta vasakusse kätte;
- äkki tekkinud õhupuudus;
- äkki tekkinud kõha;
- mistahes ebatavaline, raske ja pikaajaline peavalu;
- äkki tekkinud osaline või täielik nägemiskaotus;
- diploopia;
- kõnehäired või afaasia;
- vertiigo;
- minestamine koos fokaalsete krampidega või ilma;
- nõrkus või väga väljendunud tuimus, mis tekib järsku ühes kehapooles või kehaosas;
- motoorsed häired;
- „äge“ kõht.

Venoosse trombemboolia riski KSK-de kasutajatel suurendavad:

- vanuse suurenemine;
- positiivne perekondlik anamnees (venoosne või arteriaalne trombemboolia õel-vennal või isal-emal suhteliselt noores eas). Kui kahtlustatakse pärilikku eelsoodumust, peaks naine pöörduma spetsialisti konsultatsioonile, enne kui langetatakse otsus ükskõik millise KSK kasutamise kohta;
- rasvumine (kehamassi indeks üle 30 kg/m²);
- pikaajaline immobilisatsioon, ulatuslik kirurgiline operatsioon, mistahes jalaoperatsioon või ulatuslik trauma. Neis olukordades on soovitatav lõpetada kombineeritud suukaudsete pillide kasutamine (plaanilise operatsiooni korral vähemalt neli nädalat enne seda) ning mitte jätkata varem kui kaks nädalat pärast liikuvuse täielikku taastumist;
- puudub ühtne seisukoht veenivarikoosi ja pindmise tromboflebiidi rolli kohta venoosse trombemboolia tekkimisel või progresseerumisel.

Arteriaalsete trombemboolsete komplikatsioonide või insuldi riski suurendavad KSK kasutajatel:

- vanuse suurenemine;
- suitsetamine (mida rohkem suitsetatakse seda suurem on risk, eriti üle 35-aastastel naistel);
- düslipoproteineemia;
- hüpertensioon;
- migreen;
- südameklapirike;

- aatriaalne fibrillatsioon;

Tuleb arvestada suurenenud trombemboolia riskiga puerpeeriumi perioodil (lisateavet vt lõik 4.6).

Vereringe kõrvaltoimetega seostatud muud haigusseisundid on järgmised: suhkurdiabeet, süsteemne erütematoosne luupus, hemolüütilis-ureemiline sündroom, krooniline põletikuline soolehaigus (Crohn'i tõbi või haavandiline koliit) ja sirprakuline aneemia.

Migreeni esinemissageduse või raskusastme suurenemine KSK kasutamise ajal (mis võib olla tserebrovaskulaarse tüsistuse eelnähuks) võib olla põhjuseks lõpetada otsekohe KSK kasutamine.

Biokeemilised faktorid, mis võivad viidata pärilikule või omandatud venoosse või arteriaalse tromboosi eelsoodumusele on aktiveeritud proteiin-C (APC) resistentsus, hüperhomotsüsteineemia, antitrombiin-III puudulikkus, C-valgu puudulikkus, S-valgu puudulikkus, antifosfolipiid antikehad (antikardioliipiin antikehad, luupus antikoagulant)).

Riski/kasu hindamisel peab arst arvesse võtma, et nende seisundite adekvaatne ravi võib vähendada suhtelist riski tromboosile ja seda, et tromboosi tekkimise risk raseduse ajal on suurem kui madalaannuseliste KSK-de (<50 mikrogrammi etinüülöstradiooli) kasutamise ajal.

Tuumorid

Kõige olulisem emakakaelavähi riskifaktor on inimese papilloomiviirus (HPV). Mõnedes epidemioloogilistes uuringutes on teatatud emakakaelavähi riski suurenemisest KSK pikaajalistel kasutajatel, kuid siiani on selgusetu, millisel määral mõjutavad seda muud tegurid nagu emakakaela skriining, seksuaalkäitumine, sealhulgas barjäärimeetodite kasutamine.

54 epidemioloogilise uuringu metaanalüüsil leiti, et KSK-sid kasutavatel naistel esineb veidi suurem suhteline risk rinnanäärmevähi diagnoosimiseks (RR = 1,24). Pärast KSK-de kasutamise lõpetamist väheneb suurenenud risk järk-järgult 10 aasta jooksul. Kuna rinnanäärmevähi esineb alla 40-aastastel naistel harva, siis rinnanäärmevähi lisadiagnooside arv praegu või hiljuti KSK-d kasutanute seas on väike võrreldes rinnanäärmevähi üldise riskiga. Need uuringud ei tõesta põhjuslikku seost. Tähelestatud riski suurenemise põhjuseks võib olla rinnanäärmevähi varasem diagnoosimine KSK-de kasutajatel, KSK bioloogilised toimed või kombinatsioon mõlemast. KSK-sid kunagi kasutanute seas ei ole rinnanäärmevähi avastamise hetkel reeglina kliiniliselt nii kaugele arenenud kui nendel, kes ei ole kunagi KSK-sid kasutanud.

Harvadel juhtudel on teatatud healoomulistest maksakasvajatest ning veelgi harvem pahaloomulistest maksakasvajatest KSK-de kasutajatel. Üksikjuhtudel on need kasvaja põhjustanud eluohtlikke kõhuõõnesiseid verejookse. Kui KSK-sid kasutaval naisel esineb tugev valu ülakõhus, maksa suurenemine või kõhuõõnesise verejooksu nähud, tuleb diferentsiaaldiagnostikas arvestada võimaliku maksakasvajaga.

Muud seisundid

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.

Hüpertriglüterideemiaga naistel või nendel, kellel see on perekondlikus anamneesis, võib olla suurem risk pankreatiidi tekkeks KSK-de kasutamise ajal.

Kuigi paljudel KSK-sid kasutavatel naistel on teatatud vererõhu vähesest tõusust, esineb kliinilise tähtsusega vererõhu tõusu harva. Kui KSK-de kasutamise ajal kujuneb välja püsiv kliiniline hüpertensioon, tuleb KSK-de kasutamine lõpetada ja ravida hüpertensiooni. Kui antihüpertensiivse raviga saavutatakse normotensiivsed väärtused, võib sobivuse korral alustada uuesti KSK-de kasutamist.

Järgmiste seisundite tekkest või ägenemisest on teatatud nii KSK-de kasutamisel kui ka raseduse ajal, kuid seos KSK-de kasutamisega ei ole siiski üheselt tõestatud: ikterus ja/või kihelus, mis on tingitud kolestaasist; sapikivide moodustumine, porfüüria, süsteemne erütematoosne luupus, hemolüütilis ureemiline sündroom, Sydenham'i korea, gestatsioonih herpes ja otoskleroosist tingitud kuulmislangus.

Eksogeensed östrogeenid võivad indutseerida või süvendada angioödeemi sümptomeid, eriti päriliku angioödeemiga naistel.

Äge või krooniline maksafunktsiooni kahjustus võib vajada KSK-de kasutamise katkestamist kuni maksafunktsiooni normaliseerumiseni. KSK-de kasutamine tuleb lõpetada, kui kordub esmakordselt raseduse ajal või suguhormoonide kasutamisel ilmnenu kolestaatiline ikterus.

Kuigi KSK-sid võivad omada toimet perifeersele insuliiniresistentsusele ja glükoositaluvusele, puudub vajadus raviskeemi muutmiseks väikeseannuselisi KSK-sid kasutavatel diabeetikutel (<50 mikrogrammi etüüülöstradiol). Siiski tuleb diabeetikuid KSK-de võtmise ajal hoolikalt jälgida.

KSK-de kasutamise ajal on teatatud Crohn'i tõve ja haavandilise koliidi ägenemisest.

Mõnikord võivad tekkida kloasmid, eriti naistel, kellel on anamneesis raseduskloasmid. Naistel, kellel on kalduvus kloasmi tekkeks, tuleb KSK-de kasutamise ajal hoiduda päikese- ja ultraviolettkiirgusest.

Naistepunaürti sisaldavaid taimseid preparaate (*Hypericum perforatum*) ei tohi kasutada Tri-Regol'i kasutamise ajal, kuna esineb risk plasmakontsentratsiooni vähenemiseks ja seega väheneb ka Tri-Regol'i kliiniline toime (vt lõik 4.5).

Efektiivsuse langus

KSK-de efektiivsus võib väheneda võtmatajäänud tablettide, seedetrakti häirete (oksendamise, kõhulahtisuse) (vt lõik 4.2) või samaaegselt teiste ravimite kasutamise korral (vt lõik 4.5).

Tsükli kontrolli vähenemine

Kõigi KSK-de kasutamisel võib esineda ebaregulaarset veritsust (määrimist või läbimurdeveritsust), eriti esimesel kasutamise kuul. Seetõttu omab ebaregulaarse veritsuse hindamine mõtet alles pärast kohanemisperioodi ehk ligikaudu kolme tsükli möödumisel.

Kui veritsuse ebaregulaarne muster püsib või tekib pärast eelnevaid regulaarseid tsükleid, tuleb kaaluda võimalikke mittehormonaalseid põhjuseid ning teostada vajalikud diagnostilised uuringud, et välistada pahaloomuline protsess või rasedus. See hõlmab ka võimalikku küretaaži. Kui on välistatud kõik mittehormonaalsed põhjused, võib kaaluda suurema hormoonisisaldusega KSK-de kasutamist.

Mõnedel naistel ei teki tabletivabal perioodil ärajätuveritsust. Kui KSK-sid on võetud vastavalt juhiste lõigus 4.2, siis on vähetõenäoline, et naine võiks olla rase. Kui aga KSK-sid ei võetud vastavalt neile juhistele enne esmakordset ärajätuveritsuse puudumist või kui on vahele jäänud kaks ärajätuveritsust, tuleb enne KSK-de kasutamise jätkamist välistada rasedus.

ALAT aktiivsuse tõus

Patsientidel, kes said kliinilistes uuringutes C-hepatiidi viirusvastast ravi ombitasviiri/ paritapreviiri/ ritonaviiri ja dasabuviiri sisaldavate ravimitega koos ribaviriiniga või ilma, esines transaminaaside (ALAT) aktiivsuse tõusu rohkem kui 5 korda normväärtuse ülemisest piirist (ULN) oluliselt sagedamini naistel, kes kasutasid etüüülöstradioli sisaldavaid ravimeid nagu kombineeritud hormonaalsed kontratseptiivid (KHKd) (vt lõigud 4.3 ja 4.5).

Abiained

See ravim sisaldab laktoosi ja sahharoosi. Harvaesineva päriliku galaktoositalumatusega, päriliku fruktoositalumatusega, täieliku laktaasipuudulikkusega, glükoos-galaktoosi malabsorptsiooniga või sukraas- isomaltasi puudulikkusega patsiendid ei tohi seda ravimit võtta.

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

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja teised koostoimed

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

Farmakodünaamilised koostoimed

Samaaegne kasutamine koos ombitasviiri/paritapreviiri/ritonaviiri ja dasabuviiri sisaldavate ravimitega koos ribaviriiniga või ilma, võib suurendada ALAT aktiivsuse taseme suurenemise riski (vt lõigud 4.3 ja 4.4). Seetõttu peavad Tri-Regol'i kasutavad naised enne nimetatud kombinatsioonravi alustamist minema üle alternatiivsele rasestumisvastasele meetodile (nt ainult progestageeni sisaldavad kontratseptiivid või mittehormonaalsed vahendid). Tri-Regol'i kasutamist võib uuesti alustada 2 nädalat pärast nimetatud kombinatsioonravi lõpetamist.

Farmakokineetilised koostoimed

Teiste ravimite toime Tri-Regol'ile

Koostoimed võivad esineda koos ravimitega, mis indutseerivad mikrosomaalseid ensüüme, mis omakorda võib suurendada suguhormoonide kliirensit ning seega põhjustada läbimurdeveritsust ja/või kontratseptsiooni ebaõnnestumist.

Ravi

Ensüüminduktsiooni võib täheldada juba mõni päev pärast ravi. Maksimaalne ensüüminduktsioon on täheldatav mõne nädala jooksul. Pärast ravi lõpetamist võib ensüüminduktsioon püsida kuni 4 nädala jooksul.

Lühiajaline ravi

Naised, kes saavad ravi ensüümindutseerivate ravimitega peavad ajutiselt lisaks KSK-dele kasutama barjäärimeetodit või muud kontratseptsiooni meetodit. Barjäärimeetodit peab kasutama kogu samaaegse ravi ajal ning 28 päeva jooksul pärast ravi lõpetamist. Kui ravi kestab edasi pärast KSK-de paki lõpetamist, tuleb kohe alustada järgmise KSK pakiga ilma tavapärase tablettivaba intervallita.

Pikaajaline ravi

Naistel, kes saavad pikaajalist ravi ensüümindutseerivate ainetega, on soovitatav kasutada muud usaldusväärset, mittehormonaalset kontratseptsiooni.

Kirjanduses on teatatud järgmistest koostoimetest.

Ained, mis suurendavad KSK-de kliirensit (KSK-de efektiivsuse vähenemine ensüüminduktsiooni tõttu), nt:

Barbituraadid, bosentaan, karbamasepiin, fenütoiin, primidoon, rifampitsiin ja HIV ravim ritonaviir, nevirapiin ja efavirens ja tõenäoliselt ka felbamaat, griseofulviin, okskarbasepiin, topiramaat ja ravimid, mis sisaldavad taimset naistepunaürti (*Hypericum perforatum*).

Ained, millel on KSK-de kliirensile erinevad toimed:

Koosmanustamisel KSK-dega, võivad paljud HIV proteaasi inhibiitorite ja mittenukleosiidsete pöördtranskriptaasi inhibiitorite kombinatsioonid, sealhulgas kombinatsioonid HCV inhibiitoritega suurendada või vähendada östrogeenide või progestiinide kontsentratsiooni plasmas. Mõnedel juhtudel võib nende muutuste toime olla kliiniliselt oluline.

Seega tuleb tutvuda samaaegselt kasutatavate HIV/HCV ravimite ravimiinfodega, et tuvastada võimalikud koostoimed ja vastavad soovitusel. Kahtluse korral tuleb naistel, kes saavad ravi proteaasi

inhibiitoritega või mittenukleosiidsete pöördtranskriptaasi inhibiitoritega kasutada lisaks muud barjäärimeetodit.

Peamised drospirenooni metaboliidid inimese vereplasmas moodustuvad tsütokroom P450 süsteemi osaluseta. Seetõttu on ebatõenäoline, et nimetatud ensüümsüsteemi inhibiitorid mõjutavad drospirenooni metabolismi.

Tri-Regol'i toime teistele ravimitele

Suukaudsed kontratseptiivid võivad mõjutada teatud teiste toimeainete metabolismi. Vastavalt võib see mõjutada kontsentratsiooni vereplasmas ja kudedes:

Tsüklosporiin

Suukaudsed kontratseptiivid võivad inhibeerida tsüklosporiini metabolismi maksas, mille tulemusel võib suureneda kõrvaltoimete hulk.

Lamotrigiin

On teada, et KSK-d indutseerivad lamotrigiini metabolismi, mistõttu lamotrigiini kontsentratsioonid jäävad alla raviks vajaliku taseme.

Tisanidiin

Suukaudsed kontratseptiivid võivad suurendada tisanidiini vererõhku langetavat toimet tisanidiini CYP1A2 metabolismi inhibeeriva toime tõttu. Tisanidiini kitsa terapeutilise vahemiku tõttu, tuleb olla selle määramisel KSK-de kasutajatele ettevaatlik.

Levotüroksiin

Östrogen-ravi võib põhjustada vaba türoksiini langust ning TSH taseme suurenemist kilpnäärme alatalitlusega naistel, kes saavad ravi levotüroksiiniga. Seda kombinatsiooni tohib kasutada vaid annuste kohamise korral.

Troleandomütsiin

Samaaegsel manustamisel koos KSK-dega võib troleandomütsiin suurendada intrahepaatilise kolestaasi riski.

Laboratoorsed analüüsid

Rasestumisvastaste steroidhormoonide kasutamine võib mõjutada teatud laboratoorsete analüüside tulemusi, sh maksa-, kilpnäärme-, neerupealiste- ja neerufunktsiooni biokeemilisi näitajaid, (transport)valkude plasmataset, nt kortikosteroidide siduva globuliini ja lipiidide/lipoproteiinide fraktsioone; süsivesikute metabolismi ning koagulatsiooni ja fibrinolüüsi parameetreid. Muutused jäävad üldiselt laboratoorsete analüüside normipiiridesse.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Tri-Regol'i ei kasutata raseduse ajal. Kui rasestumine toimub etinüülöstradiool/levonorgestreel tablettide kasutamise ajal, tuleb preparaadi 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 varases staadiumis.

Imetamine

Rasestumisvastased ravimid võivad avaldada mõju imetamisele, vähendades rinnapiima kogust ja muutes selle koostist. Seetõttu ei ole kombineeritud suukaudsete kontratseptiivide 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

Tri-Regol'il puudub või on vähene toime autojuhtimise ja masinate käsitsemise võimele.

4.8 Kõrvaltoimed

Raviperioodi alguses võivad paljud naised (10...30%) kogeda kõrvaltoimeid nagu peavalu, rindade tundlikkus, halb enesetunne ja määriv veritsus. Need kõrvaltoimed on tavaliselt ajutised ja kaovad 2...4 kuu pärast.

Järgmistest kõrvaltoimetest on teatanud KSK-de kasutajad, kuid seost KSK-de kasutamisega ei ole kinnitatud.

Kõrvaltoimete esinemissagedus on toodud allpool ja seda on defineeritud vastavalt MedDRA konventsioonile:

Väga sage ($\geq 1/10$)

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

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

Harv ($\geq 1/10000$ kuni $< 1/1000$)

Väga harv ($< 1/10000$)

Teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel)

Organsüsteem	Sagedus	Kõrvaltoime
Infektsioonid ja infestatsioonid	Sage	Vaginiit, sh kandidiaas
Hea-, pahaloomulised ja täpsustamata kasvaja (sh tsüstid ja polüübid)	Väga harv	Maksaadenoom, hepatotsellulaarne kartsinoom
Immuunsüsteemi häired	Harv	Ülitundlikkus, anafülaktiline/ anafülaktoidne reaktsioon, sh väga harva urtikaaria, angioödeem ja ägedad hingamisteede ja vereringe reaktsioonid, generaliseerunud immuunsüsteemi häired, dissemineerunud erütematoosse luupuse süvenemine
Ainevahetus- ja toitumishäired	Aeg-ajalt	Vedelikupeetus, söögiisu muutused (tõus või langus)
	Harv	Glükoosi talumatus
	Väga harv	Porfüüria süvenemine
Pühhiaatrilised häired	Sage	Depressioon, tujumuutused
	Aeg-ajalt	Libiido langus
	Harv	Libiido tõus
Närvisüsteemi häired	Väga sage	Peavalu
	Sage	Närvilisus, pearinglus
	Aeg-ajalt	Migreen
	Väga harv	Koorea süvenemine
Silma kahjustused	Harv	Kontaktläätsede talumatus
	Väga harv	Nägemisnärvide neuriit*, reetina veresoonte tromboos
Kõrva ja labürindi kahjustused	Harv	Üldised kõrva ja labürindi kahjustused
Vaskulaarsed häired	Aeg-ajalt	Hüpertensioon
	Harv	Venoosne ja arteriaalne trombeboolia, „varikoosete” veenide hälvenemine
Seedetrakti häired	Sage	Iiveldus, kõhuvalu
	Aeg-ajalt	Oksendamine, kõhulahtisus
	Harv	Muud seedetrakti häired

	Väga harv	Pankreatiit
Maksa ja sapiteede häired	Harv	Ikterus
	Väga harv	Sapipõie haigused, sh sapikivid
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	Sage	Akne
	Aeg-ajalt	Lööve, urtikaaria, kloasm (melasm), mis võib olla püsiv; hirsutism, alopeetsia
	Harv	Erinevad naha häired, (nt nodoosne erüteem, multiformne erüteem)
Neerude ja kuseteede häired	Väga harv	Hemolüütilis-ureemiline sündroom
Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired	Väga sage	Määriv/läbimurdeveritsus
	Sage	Rinnanäärmete valulikkus, hellus, turse eritumine rinnanäärmetest; düsmenorröa, muutused ektoopiumis ja emakakaela eritises, amenorröa
	Aeg-ajalt	Rindade suurenemine
Uuringud	Sage	Kaalutõus
	Aeg-ajalt	Muutused plasma lipiidide tasemes sh hüpertriglütserideemia
	Harv	Seerumi folaaditaseme langus, kaalulangus

KSK-de kasutataval naistel on teatatud järgmistest tõsistest kõrvaltoimetest naistel, vt lõigud 4.3 ja 4.4:

- Venosne trombemboolia sh süvaveeni ja emakakaela venosne tromboos ja kopsuemboolia
- Arteriaalsed trombemboolilised häired
- Emakakaelavähk
- Maksakasvajad
- Naha ja nahaaluskoe kahjustused: Crohni tõbi, haavandiline koliit, porfüüria, süsteemne erütematoosne luupus, rasedusherpes, Sydenhami korea, hemolüütilis-ureemiline sündroom, kolestaas, kolestaatiline ikterus, kloasmid, nodoosne erüteem.

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 vt lõigud 4.3 ja 4.4.

Eksogeensed östrogeenid võivad indutseerida või süvendada angioödeemi sümptomeid, eriti päriliku angioödeemiga naistel.

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 tõsistest kahjulikest üleannustamisega seotud kõrvaltoimetest.

Sümptomid:

iiveldus, oksendamine ja noortel tüdrukutel võib esineda vereeritus.

Ravi:

Spetsiifiline antidoot puudub ja ravi on sümptomaatiline.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline grupp: Hormonaalsed kontratseptiivid süsteemseks kasutamiseks, gestageenide ja östrogeenide muutuvad kombinatsioonid, ATC kood: G03AB03

Rasestumisvastaste tablettide toime seisneb gonadotropiinide pärssimises. Kuigi selle toime peamine mehhanism on ovulatsiooni pärssimine, on teisteks muutusteks ka emakakaela lima muutus (raskendab sperma sisenemist emakasse) ja endomeetriumi muutused (raskendab viljastatud munaraku implantatsiooni).

Järgnevalt on loetletud kasulikud mittekontratseptiivsed lisatoimed, mis on leidnud tõestust epidemioloogilistes uuringutes, kus kasutati kombineeritud suukaudsete kontratseptiivide formulatsioone, mis sisaldasid etüüülöstradioli üle 35 mikrogrammi või 50 mikrogrammi mestranooli.

Toimed menstruatsioonile

- Menstruaaltsükli regulaarsuse paranemine
- Verekaotuse vähenemine ja rauapuudusaneemia esinemissageduse vähenemine
- Düsmenorröa esinemissageduse vähenemine

Ovulatsiooni inhibeerimisega seotud toimed

- Emakaväliste raseduste esinemissageduse vähenemine

Muud toimed

- Ägeda vaginooosi esinemissageduse vähenemine
- Endomeetriumi vähi esinemissageduse vähenemine
- Munasarjavähi esinemissageduse vähenemine

5.2 Farmakokineetilised omadused

Levonorgestreel

Imendumine

Levonorgestreel imendub pärast suukaudset manustamist kiiresti ja täielikult (biosaadavus ligi 100%) ja ei läbi esmast maksapassaazi.

Jaotumine

Levonorgestreel on plasmas peamiselt seotud SHBG-ga (suguhormoone siduv globuliin).

Biotransformatsioon

Kõige olulisem metabolism avaldub $\Delta 4$ -3-oksü grupi vähenemisel ja 2α , 1β ja 16β positsioonide hüdroksüleerimisel ning sellele järgneval konjugatsioonil. Enamus tsirkuleerivaid metaboliite sisaldavad peamiselt sulfaate, 3α , 5β -tetrahydro-levonorgestreeli. Eritub peamiselt glükuroniididena. Osa algpärasest levonorgestreelist ringleb samuti 17β -sulfaadina. Metaboolses kliirensis esineb lai individispetsiifiline erinevus; see seletab osaliselt ka levonorgestreeli kontsentratsioonide suuri erinevusi erinevatel kasutajatel.

Eritumine

Levonorgestreeli eliminatsiooni poolväärtusaeg on tasakaalukontsentratsioonis umbes 36 ± 13 tundi. Levonorgestreel ja tema metaboliidid erituvad peamiselt uriiniga (40...68%) ja umbes 16...48% väljaheitega.

Etüüülöstradiool

Imendumine

Suukaudselt manustatud etinüülöstradiool imendub kiiresti ja täielikult. Plasma maksimaalne kontsentratsioon 30..80 ng/ml saabub 1...2 tunni jooksul. Presüsteemse konjugatsiooni ja esmase maksapassaazi tulemusena on absoluutne biosaadavus 60%.

Jaotumine

Etinüülöstradiool on tugevalt, kuid mittespetsiifiliselt seotud seerumi albumiiniga (98,5%), mille tulemusel suureneb SHGB tase plasmas. Täheledatai näilist jaotusruumala 5...18 l/kg kohta.

Biotransformatsioon

Etinüülöstradiool metaboliseerub peamiselt aromaatses hüdrosüleerumise kaudu tsütokroom P450 ensüümide poolt, kuid moodustub palju erinevaid hüdrosüleeritud ja metüleeritud metaboliite, need esinevad vabade metaboliitidena ning konjugeerituna glükuroniidide ja sulfaatidega. Metaboolne kliirensi määr on ligikaudu 5...13 ml/min/kg kohta.

Eritumine

Etinüülöstradiooli sisaldus väheneb kahefaasiliselt; lõplikku dispositsioonifaasi iseloomustab poolväärtusaeg, mis on 16...24 tundi. Erituvad vaid etinüülöstradiooli metaboliidid, peamiselt sapi ja uriiniga suhtes 2:3. Metaboliidi eritumise poolväärtusaeg on ligikaudu 1 päev.

Püsikontsentratsioon

Püsikontsentratsioon saavutatakse 3...4 päevaga, tase seerumis on 20% kõrgem võrreldes üksikannusega.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Süsteemse taluvuse uuringutes korduvate annustega ei ole leitud kõrgeenenud toksilisuse riski inimestele.

Pikaajalise korduva annuse toksilisuse uuringutes ei ole leitud kartsinogeenset mõju inimesele, kui ravimit kasutatakse terapeutilistes annustes. Siiski võivad suguhormoonid soodustada hormoonsõltuvate kudede ja tuumorite kasvu.

Embrüotoksilisuse ja teratogeensuse uuringud, milles hinnati etinüülöstradiooli ja kombinatsiooni mõju loomade fertiilsusele, loote arengule, imetamisele ja järglaste reproduktiivsusele, ei viidanud kõrvaltoimete riski suurenemisele inimesel, kui seda kasutati vastavalt soovitudele. Ravimi kogemata kasutamisel pärast rasedust, tuleb ravi otsekohe lõpetada.

In vitro ja *in vivo* katsetes etinüülöstradiooli ja gestodeeniga ei ole mutageenset toimet leitud.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Roosad tabletid

Sisu: kolloidne veevaba ränidioksiid, magneesiumstearaat, talk, maisitärklis, laktoosmonohüdraat;
Kate: karmelloosnaatrium; povidoon K30; makrogool; kopovidoon; kaltsiumkarbonaat; sahharoos;
punane raudoksiid (E172); titaandioksiid (E171); kolloidne veevaba ränidioksiid; talk.

Valged tabletid:

Sisu: kolloidne veevaba ränidioksiid, magneesiumstearaat, talk, maisitärklis, laktoosmonohüdraat;
Kate: karmelloosnaatrium; povidoon K30; makrogool; kopovidoon; kaltsiumkarbonaat; sahharoos;
titaandioksiid (E171); kolloidne veevaba ränidioksiid; talk.

Kollased tabletid:

Sisu: kolloidne veevaba ränidioksiid, magneesiumstearaat, talk, maisitärklis, laktoosmonohüdraat;
Kate: karmelloosnaatrium; povidoon K30; makrogool; kopovidoon; kaltsiumkarbonaat; sahharoos;
kollane raudoksiid (E172); titaandioksiid (E171); kolloidne veevaba ränidioksiid; talk.

6.2 Sobimatus

Ei ole kohaldatav.

6.3 Kõlblikusaeg

2 aastat

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida temperatuuril kuni 25 °C.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Alumiinium-PVC/PVDC blisterpakend

3 x 21 tabletti kalenderpakendis.

Üks blister sisaldab 21 tabletti (6 roosat, 5 valget ja 10 kollast tabletti).

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erinõuded hävitamiseks ja käsitsemiseks

Käsitsemisel erinõudeid ei ole.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Gedeon Richter Plc.

Gyömrői út 19-21.

H-1103 Budapest

Ungari

8. MÜÜGILOA NUMBER

289399

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 17.12.1999

Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 30.06.2011

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Veebruar 2019