

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

▼ Käesoleva ravimi suhtes kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Tervishoiutöötajatel palutakse teavitada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teavitamise kohta vt lõik 4.8.

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

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

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 2 mg kloormadinoonatsetaati ja 0,03 mg etinüülöstradioli.

INN. *Chlormadinonum, ethinylestradiolum*

Teadaolevat toimet omav abiaine:

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 75,27 mg laktoosmonohüdraati.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Õhukese polümeerikattega tablett.

Kaksikkumer roosa ümmargune tablett.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Raseduse vältimine.

Clormetin 2 mg/0,03 mg väljakirjutamisel tuleb võtta arvesse naisel käesoleval hetkel esinevaid individuaalseid riskifaktoreid, eriti venoosse trombemboolia (VTE) riskifaktoreid ning VTE riski selle ravimiga, võrreldes teiste kombineeritud hormonaalsete kontratseptiividega (vt lõigud 4.3 ja 4.4).

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Clormetin'i manustamine

21 järjestikusel päeval tuleb iga päev samal kellaajal (soovitavalt õhtul) sisse võtta üks õhukese polümeerikattega tablett. Sellele järgneb 7-päevane tabletivaba periood. Kahe kuni nelja päeva jooksul pärast viimase tableti manustamist peaks tekkima menstruatsioonitaoline vereeritus. Pärast 7-päevast tabletivaba perioodi tuleb jätkata Clormetin 2 mg/0,03 mg tablettidega järgmise blisterpakendi kasutamist, hoolimata sellest, kas veritsemine lakkas või mitte.

Clormetin'i tabletid tuleb blisterpakendist välja võtta vastavalt märgitud nädalapäevale ja neelata alla tervelt, vajadusel koos vähese vedelikuga. Tablette tuleb võtta iga päev noole suunda järgides.

Clormetin'i manustamise alustamine

Hormonaalseid rasedumisvastaseid preparaate ei ole eelnevalt manustatud (viimase menstruatsioonitsükli ajal)

Esimene õhukese polümeerikattega tablett tuleb sisse võtta naise loomuliku menstruatsioonitsükli, st järgmise menstruatsiooni vereerituse esimesel päeval. Kui esimene õhukese polümeerikattega tablett võetakse sisse menstruatsiooni esimesel päeval, algab rasestumisvastane toime esimesest manustamispäevast ja jätkub ka seitsmepäevase ravimivaba perioodi jooksul.

Esimese tableti võib sisse võtta ka menstruatsiooni 2. kuni 5. päeval, hoolimata sellest, kas vereeritus lakkas või mitte. Sellisel juhul tuleb esimese seitsme manustamispäeva jooksul tarvitusele võtta täiendavad mehaanilised rasestumisvastased vahendid.

Kui menstruatsioon on alanud varem kui viis päeva tagasi, tuleb naisele öelda, et ta ootaks enne Clormetin'i manustamise alustamist ära järgmise menstruatsiooni.

Teiselt hormonaalselt rasestumisvastaselt vahendilt üleminek Clormetin 2 mg/0,03 mg

Üleminek 21-päevaselt või 22-päevaselt teiselt hormonaalselt rasestumisvastaselt ravimilt

Kõik eelnevalt kasutatud ravimi tabletid tuleb lõpuni kasutada. Esimene Clormetin 2 mg/0,03 mg tablett tuleb sisse võtta järgmisel päeval. Sel juhul ei teki tablettide manustamises vahet ja patsient ei pea ootama, kuni algab järgmine vereeritus. Täiendavad rasestumisvastased meetmed ei ole vajalikud.

Üleminek iga päev tarvitatavalt kombineeritud hormonaalselt preparaadilt (28-päevane rasestumisvastane vahend)

Pärast viimase toimeainet sisaldava tableti manustamist 28-päevase rasestumisvastase vahendi pakendist (nt pärast 21. või 22. tableti sissevõtmist) tuleb alustada Clormetin 2 mg/0,03 mg manustamist. Esimene Clormetin 2 mg/0,03 mg tablett tuleb sisse võtta järgmisel päeval. Tablettide võtmise vahele ei jää vahet ja patsient ei pea ootama, kuni algab järgmine vereeritus. Täiendavad rasestumisvastased meetmed ei ole vajalikud.

Üleminek ainult progestageeni sisaldavalt „pillilt“

Esimene Clormetin 2 mg/0,03 mg tablett tuleb sisse võtta järgmisel päeval pärast ainult progestageeni sisaldava ravimi viimase tableti sissevõtmist. Esimesel seitsmel päeval tuleb kasutada täiendavaid mehaanilisi rasestumisvastaseid vahendeid.

Üleminek rasestumisvastaselt hormoonsüstilt või implantaadilt

Clormetin 2 mg/0,03 mg võtmist võib alustada kas implantaadi eemaldamise päeval või planeeritud süsti päeval. Esimesel seitsmel päeval tuleb kasutada täiendavaid mehaanilisi rasestumisvastaseid vahendeid.

Üleminek tuperõngalt või transdermaalselt plaastrilt

Clormetin 2 mg/0,03 mg tablette on soovitatav hakata kasutama järgmisel päeval pärast rõnga või plaastri eemaldamist, kuid hiljemalt tuleb neid hakata kasutama päev pärast tavalist rõngavaba või plaastrivaba perioodi.

Pärast raseduse katkemist või esimesel trimestril tehtud aborti

Pärast raseduse katkemist või esimesel trimestril tehtud aborti võib Clormetin 2 mg/0,03 mg hakata kasutama kohe. Sel juhul ei ole täiendavaid rasestumisvastaseid meetmeid tarvis kasutada.

Pärast lapse sündi või iseeneslikku või tehislikku aborti teisel trimestril

Pärast lapse sündi võivad naised, kes ei imeta, hakata ravimit manustama 21...28 päeva pärast sünnitust. Sel juhul ei ole täiendavaid rasestumisvastaseid meetmeid tarvis kasutada.

Kui ravimit hakatakse manustama hiljem kui 28 päeva pärast lapse sündi, tuleb esimesel seitsmel päeval kasutada täiendavaid mehaanilisi rasestumisvastaseid vahendeid.

Kui naisel on juba olnud seksuaalvahekord, tuleb rasedus välistada või oodata tablettide manustamisega järgmise menstruatsioonini.

Imetamine (vt lõik 4.6)

Imetavad naised ei tohi Clormetin 2 mg/0,03 mg kasutada.

Pärast Clormetin 2 mg/0,03 mg tarvitamise lõpetamist

Pärast Clormetin 2 mg/0,03 mg tarvitamise lõpetamist võib menstruatsiooni vereeritus pikeneda ligikaudu nädala võrra.

Tableti ebakorrapärane manustamine

Kui patsient on unustanud tableti sisse võtta, aga teeb seda **mitte kauem kui 12 tunni** jooksul, ei ole täiendavaid rasestumisvastaseid meetmeid tarvis kasutada. Naine peab tablettide võtmist jätkama tavaliselt.

Kui tableti tavalisest võtmise ajast on möödunud **rohkem kui 12 tundi**, võib ravimi rasestumisvastane toime väheneda. Naine peab unustatud tableti kohe sisse võtma. Järgmine tablett tuleb sisse võtta tavalisel ajal. Lisaks tuleb järgmisel seitsmel päeval kasutada täiendavaid rasestumisvastaseid vahendeid, näiteks kondoomi. Kui nende seitsme päeva jooksul lõpeb kasutuses olev ravimipakk, alustage uut pakki kohe pärast eelmise paki lõppemist. St pakkide kasutamise vahel ei tohi olla vahet ("seitsme päeva reegel"). Tavalist menstruatsioonilaadset vereeritust ei teki tõenäoliselt enne, kui ravimipakk on ära tarvitatud, siiski esineb tablettide manustamise ajal sageli määrimist. Kui teise ravimipaki manustamise järel menstruatsioonilaadset verejooksu ei teki, tuleb teha rasedustest.

Juhised oksendamise või kõhulahtisuse puhuks

Kui oksendatakse kuni 4 tunni jooksul pärast tableti manustamist või kui tekib tugev kõhulahtisus, võib imendumine olla mittetäielik ja usaldusväärset rasestumisvastast toimet ei saa enam tagada. Sel juhul tuleb järgida lõigus "Tableti ebakorrapärane manustamine" (vt ülalpool) antud juhiseid. Clormetin 2 mg/0,03 mg manustamist tuleb jätkata.

4.3 Vastunäidustused

Kombineeritud hormonaalseid kontratseptiive (KHK) ei tohi kasutada järgmiste seisundite esinemisel:

- tromboosi esmased või varajased tundemärgid, tromboflebiit;
- kontrollimatu suhkurtõbi;
- kontrollimatu hüpertensioon või oluline vererõhu tõus (väärtused pidevalt üle 140/90 mmHg);
- hepatiit, kollatõbi, maksafunktsiooni häired, kuni maksafunktsiooni näitajad muutuvad normaalseks;
- üldine sügelus, kolestaas, eriti eelneva raseduse või östrogeenravi ajal;
- Dubini-Johnsoni sündroom, Rotori sündroom, sapierituse häired;
- hea- või pahaloomulised maksakasvajad anamneesis või käesolevalt;
- tugev valu epigastrumi piirkonnas, maksa suurenemine või kõhusisese verejooksu sümptomid (vt lõik 4.8);
- porfüüria esmane või korduv avaldumine (kõik kolm vormi, eriti omandatud porfüüria);
- käesolevalt või anamneesis hormoontundlikud pahaloomulised kasvajad, nt rinnanäärme- või emakavähk;
- rasvade ainevahetuse tõsised häired;
- pankreatiit või esinenud pankreatiit, kui see on seotud raske hüpertriglütserideemiaga;
- migreeni esimest korda avalduvad sümptomid või ebataavaliselt tugevate peavalude sagedasem esinemine;
- ägedad tundlikkuse häired, nt nägemis- või kuulmishäired;
- motoorsed häired (eriti parees);
- epileptiliste krampide sagedasem esinemine;
- raske depressioon;
- otoskleroos, mis on eelnevate raseduste ajal süvenenud;
- ebaselge etioloogiaga amenorröa;
- endomeetriumi hüperplaasia;
- ebaselge etioloogiaga vaginaalne verejooks;
- ülitundlikkus toimeainete või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes;
- venoosne trombemboolia (VTE) või selle tekkerisk
 - venoosne trombemboolia – käesolev (antikoagulant-ravil) või anamneesis (nt süvaveenitromboos või kopsuemboolia).

- teadaolev pärilik või omandatud eelsoodumus venoosse trombemboolia tekkeks, nt aktiveeritud C-valgu (APC) resistentsus (sh V faktori Leideni mutatsioon), antitrombiin-III vaegus, C-valgu vaegus, S-valgu vaegus.
- suurem kirurgiline protseduur koos pikaajalise liikumatusena (vt lõik 4.4).
- mitme riskifaktori esinemisest tingitud venoosse 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 (kardiolipiinivastased 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.
- Clormetin on vastunäidustatud samaaegse ravi korral ombitasviiri/paritapreviiri/ritonaviiri ja dasabuviiri sisaldavate ravimitega (vt lõigud 4.4 ja 4.5).

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Hoiatused

Suitsetamine suurendab kombineeritud suukaudsete rasestumisvastaste ravimite (*combined oral contraceptives*, COC) kasutamisel raskete kardiovaskulaarsete kõrvalnähtude tekkimise ohtu. Oht suureneb suures koguses suitsetajatel ning seoses vanusega, eriti naistel, kes on vanemad kui 35 aastat. Üle 35-aastased naised peavad kasutama mõnda muud rasestumisvastast meetodit.

COC tarvitamine on seotud mitmete tõsiste haiguste, nt müokardiinfarkti, trombemboolia, insuldi või maksakasvajate tekkimise suurenenud ohuga. Teised riskifaktorid, nt kõrgvererõhutõbi, hüperlipideemia, rasvumine ja suhkurtõbi, suurendavad märkimisväärselt haigestumise ja suremuse ohtu.

Mis tahes allpool nimetatud seisundi või riskifaktori esinemisel tuleb Clormetin 2 mg/0,03 mg sobivust arutada koos naiselega. Naisele tuleb öelda, et nimetatud seisundite või riskifaktorite ägenemisel või esmakordsel ilmnemisel tuleb pöörduda oma arsti poole, et teha kindlaks, kas Clormetin 2 mg/0,03 mg kasutamine tuleb katkestada.

Trombemboolia ja teised veresoonte haigused

- Epidemioloogilised uuringud viitasid seotusele suukaudsete rasestumisvastaste tablettide kasutamise ja arteriaalsete ning venoossete trombootiliste ja trombembooliliste haiguste, nt müokardiinfarkt, insult, süvaveenide tromboos, kopsuarteri trombemboolia, suurenenud riski vahel. Need seisundid tekivad harva.

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. Veel ei ole teada, kui suur on Clormetin 2 mg/0,03 mg risk võrreldes nende madalaima riskiga preparaatidega. Otsus mis tahes ravimi kasutamise kohta, mis ei ole teadaolevalt madalaima VTE tekkeriskiga, tuleb teha alles pärast naiselega nõu pidamist, veendumaks, et ta mõistab KHK-de 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.

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

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

¹ 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 aastas väikeseannuseliste KHK-de kasutamisel on väiksem, kui VTE eeldatav esinemissagedus raseduse ajal või sünnitusjärgsel perioodil. VTE võib 1...2% juhtudest lõppeda surmaga.

Veel ei ole teada, milline on VTE risk kloormadinooni sisaldavate KHK-de kasutamisel, võrrelduna levonorgestreeli sisaldavate KHK-dega.

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

Clormetin 2 mg/0,03 mg 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 suurenemisel 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 plaastri/pilli/rõnga 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 Clormetin 2 mg/0,03 mg kasutamist ei ole eelnevalt katkestatud, tuleb kaaluda tromboosivastast ravi.
Esinemine perekonnas (venoosne trombemboolia õdedel/vendadel või vanematel, eriti just suhteliselt varases 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 jalas, mis võib tunda anda ainult seistes või kõndides;
- haige jala kõrgem temperatuur, jalanaha punetus või värvimuutus.

Kopsuemboolia sümptomid võivad olla:

- äkki tekkinud ebaselge põhjusega õhupuudus või kiire hingamine;
- äkki tekkinud 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). Clormetin 2 mg/0,03 mg on vastunäidustatud, kui naisel on üks tõsine või mitu ATE riskifaktorit, mille tõttu on tal kõrge risk arteriaalse tromboosi tekkeks (vt lõik 4.3). Kui naisel on riskifaktoreid rohkem kui üks, võib riski suurenemine olla suurem, kui üksikute riskifaktorite summa. Sellisel juhul tuleb arvestada ATE koguriski naisele. Kui ravimi kasu/riski suhet peetakse negatiivseks, ei tohi KHK-d määrata (vt lõik 4.3).

Tabel. ATE riskifaktorid

Riskifaktor	Märkus
Vanuse tõus	Eriti üle 35 aasta
Suitsetamine	Naistel tuleb soovitada mitte suitsetada, kui nad soovivad kasutada KHK-d. Üle 35-aastastel naistel, kes jätkavad suitsetamist, tuleb tungivalt soovitada kasutada mõnda teist rasestumisvastast meetodit.
Hüpertensioon	
Rasvumine (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 jalgas, eriti ühel kehapoolel;
- äkki tekkinud kõndimise raskus, pearinglus, tasakaalu- või koordinatsioonihäired;
- äkki tekkinud segasusseisund, rääkimis- või mõistmisraskus;
- äkki tekkinud nägemishäire ühes või mõlemas silmas;
- äkki tekkinud, tugev või pikaajaline teadmata põhjusega peavalu;
- teadvusekadu või minestamine koos krampidega või ilma.

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

Müokardiinfarkti sümptomid võivad olla:

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

Vastunäidustuseks võib olla ka ühe tõsise riskiteguri või mitme riskiteguri olemasolu vastavalt venoosse või arteriaalse haiguse tekkimiseks. Arvesse tuleb võtta ka võimalikku antikoagulantravi. COC-i kasutajatele tuleb spetsiaalselt rõhutada võimalike tromboosisümptomite ilmnemisel oma raviarsti poole pöördumist. Tromboosikahtluse või kinnitatud diagnoosi korral tuleb COC-i kasutamine lõpetada. Antikoagulantravi teratogeensuse tõttu (kumariinid) tuleb alustada toimiva alternatiivse rasestumisvastase vahendi kasutamist.

- Teised vereringega seotud meditsiinilised seisundid on suhkurtõbi, süsteemne erütematoosne luupus, hemolüütiline ureemiline sündroom, krooniline põletikuline soolehaigus (Crohni tõbi või haavandiline koliit) ja sirprakuline aneemia.
- Riski/kasu suhte hindamisel peab arvestama, et nende tegurite asjakohane ravi võib vähendada tromboosiohtu.
- Migreenihoogude esinemissageduse või raskusastme suurenemine (mis võib olla kardiovaskulaarse haiguse varajaseks märgiks) võib olla kombineeritud suukaudsete rasestumisvastaste tablettide võtmise viivitamatu lõpetamise põhjuseks.

Kasvajad

Mõned epidemioloogilised uuringud on näidanud, et suukaudsete rasestumisvastaste vahendite pikaajaline kasutamine on riskitegur emakakaela vähi tekkeks naistel, kes on nakatunud inimese papilloomiviirusesse (HPV). Siiski on siiani mõned lahkarvamused selle kohta, kui suurel määral mõjutavad seda tulemust teised faktorid (nt seksuaalpartnerite arv või rasestumisvastaste barjäärmeetodite kasutamine) (vt ka lõik “Meditiiniline läbivaatus”).

54 epidemioloogilise uuringu metaanalüüs näitas, et suukaudsete rasestumisvastaste tablettide kasutajatel on veidi suurem suhteline risk (RR = 1,24) rinnanäärmevähi tekkeks. Suurenenud risk on mööduv ja väheneb astmeliselt 10 aasta jooksul pärast COC-ide kasutamise lõpetamist. Need uuringud ei näita haiguse tekkepõhjuseid. Et rinnanäärmevähk esineb harva alla 40-aastastel naistel, on rinnanäärmevähi diagnooside ülemäärane suur arv hetkel või minevikus kombineeritud suukaudseid kontratseptiive kasutavatel naistel suhtelist väike võrreldes rinnanäärmevähi koguriskiga.

Harvadel juhtudel on suukaudseid rasestumisvastaseid tablette kasutavatel naistel täheldatud maksa healoomuliste kasvujate teket, veelgi harvem pahaloormuliste kasvujate teket. Üksikjuhtudel on kasvujad põhjustanud võimalikku eluohtlikku kõhusisest hemorraagiat. Tugevate kõhuvalude korral, mis ei kao iseenesest, maksa suurenemise või kõhusisese verejooksu sümptomite korral tuleb arvestada maksakasvaja võimalusega ja Clormetin 2 mg/0,03 mg kasutamine tuleb lõpetada.

Teised meditsiinilised seisundid

- Suukaudseid kontratseptiive kasutavatel naistel on täheldatud vererõhu kerget tõusu, kuid kliiniliselt märkimisväärset vererõhu tõusu esineb harva. Suukaudsete rasestumisvastaste vahendite kasutamise ja kliinilise hüpertensiooni vaheline seos ei ole kinnitust leidnud. Vererõhu kliiniliselt märkimisväärse tõusu korral Clormetin 2 mg/0,03 mg kasutamisel peab arst Clormetin 2 mg/0,03 mg kasutamise lõpetama ja ravima hüpertensiooni. Clormetin 2 mg/0,03 mg kasutamist võib jätkata, kui antihüpertensiivse raviga on saavutatud normaalsed vererõhu väärtused.
- Naistel, kellel on anamneesis gestatsioonherpes, võib see COC-ide kasutamise ajal uuesti tekkida.
- Naised, kellel on hüpertriglütserideemia või kellel on see haigus olnud perekonna anamneesis, võivad COC-ide kasutamise ajal olla rohkem ohustatud pankreatiidi suhtes. Ägedate või krooniliste maksafunktsiooni häirete korral võib ilmuda vajadus katkestada kombineeritud suukaudsete kontratseptiivide kasutamine, kuni maksafunktsiooni näitajad on normaliseerunud. Kolestaatilise ikteruse taastekkimisel, mis on esinenud raseduse või varasema suguhormoonide kasutamise ajal, tuleb kombineeritud suukaudsete kontratseptiivide kasutamine lõpetada.
- COC-d võivad mõjutada perifeerset insuliiniresistentsust või glükoositaluvust ja seetõttu tuleb suukaudseid kontratseptiive võtvaid suhkurtõvega patsiente hoolikalt jälgida.
- Aeg-ajalt võivad ilmuda kloasmid, iseäranis neil naistel, kellel on esinenud raseduseaegsed kloasmid. Naised, kellel on kalduvus kloasmi tekkele, peavad suukaudsete rasestumisvastaste vahendite kasutamise ajal hoiduma otsese päikesevalguse ja ultraviolettkiirguse eest.
- Päriliku angioödeemiga naistel võivad eksogeensed östrogeenid indutseerida või halvendada angioödeemi sümptomeid.
- COC-i kasutamise ajal on teada antud endogeense depressiooni, epilepsia, Crohni tõve ja haavandilise koliidi ägenemisest.
- Nii raseduse kui ka COC-i kasutamise ajal on antud teada järgmiste seisundite esinemisest või süvenemisest, kuid tõendid seose kohta COC-iga on ebaveenvad: kolestaasiga seotud kollatõbi ja/või sügelus; sapikivid; porfüüria; süsteemne erütematoosne luupus; hemolüütilis-ureemiline sündroom; Sydenhami korea; rasedusherpes; otoskleroosiga seotud kuulmiskadu.
- See ravim sisaldab laktoosmonohüdraati. Päriliku harvaesineva galaktoositalumatuse, täieliku laktaasipuudulikkuse või glükoos-galaktoosi malabsorptsiooniga patsiendid ei tohi seda ravimit kasutada.

ALAT aktiivsuse tõus

Kliinilistes uuringutes C-hepatiiti põdevate patsientidega, keda raviti ombitasviiri/ paritapreviiri/ ritonaviiri ja dasabuviiri sisaldavate ravimitega koos ribaviriiniga või ilma, esines transaminaaside

(ALAT) taseme suurenemist 5 korda üle normvahemiku ülempiiri (ULN) märkimisväärselt sagedamini naistel, kes kasutasid etüinüülöstradioli sisaldavaid ravimeid, nt kombineeritud hormonaalsed kontratseptiivid (vt lõigud 4.3 ja 4.5).

Ettevaatusabinõud kasutamisel

Östrogeenide või östrogeeni ja progestageeni kombinatsiooni manustamine võib avaldada teatavatele haigustele ja/või seisunditele negatiivset mõju. Hoolikas meditsiiniline järelevalve on nõutav järgmistel juhtudel:

- epilepsia;
- hulgiskleroos;
- teetanus;
- migreen (vt ka lõik 4.3);
- astma;
- südame- või neerupuudulikkus;
- Sydenhami korea (tantstõbi);
- suhkurtõbi (vt ka lõik 4.3);
- maksahaigus (vt ka lõik 4.3);
- düslipoproteineemia (vt ka lõik 4.3);
- autoimmuunhaigused (sh süsteemne erütematoosne luupus);
- rasvumus;
- kõrgvererõhutõbi (vt ka lõik 4.3);
- endometriosis;
- veenide varikoos;
- flebiit (vt ka lõik 4.3);
- vere hüübivuse häired (vt ka lõik 4.3);
- mastopaatia;
- emaka müoom;
- rasedusaegne herpes;
- depressioon (vt ka lõik 4.3);
- kroonilised põletikulised soolehaigused (Crohni tõbi, haavandiline koliit; vt ka lõik 4.8).

Meditsiiniline läbivaatus/konsultatsioon

Enne Clormetin 2 mg/0,03 mg 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 Clormetin 2 mg/0,03 mg riskile võrreldes teiste KHK-dega, VTE ja ATE sümptomitele, teadaolevatele riskifaktoritele ja sellele, mida teha tromboosikahtluse korral.

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

Meditsiiniline läbivaatus peab sisaldama vererõhu mõõtmist, rindade, kõhu ja sise- ning välissuguelundite uuringut, emakakaela tsütoloogilist testi ning asjakohaseid laboratoorseid analüüse.

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

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.

Vähenenud efektiivsus

Rasestumisvastast efektiivsust võib vähendada võtmata jäänud tablett (vt lõik “Tableti ebakorrapärane manustamine”), oksendamise või seedetrakti häired, sealhulgas kõhulahtisus, teatavate ravimite pikaajaline samaaegne manustamine (vt lõik 4.5) või väga harvadel juhtudel ainevahetuse häired.

Mõju tsükstile

- Vaheveritsus ja määrimine

Kõik suukaudsed rasestumisvastased ravimid võivad põhjustada ebaregulaarset vaginaalset vereeritust (vaheveritsus ja määrimine), eriti esimese paari manustamistsükli ajal. Seetõttu on ebaregulaarseid tsikleid meditsiiniliselt võimalik hinnata alles pärast ravimiga kohanemist, milleks kulub ligikaudu kolm tsükli. Kui veritsused jäävad Clormetin 2 mg/0,03 mg kasutamise ajal kestma või tulevad tagasi pärast eelnevaid regulaarseid tsikleid, on raseduse või orgaanilise häire välistamiseks soovitatav läbi viia põhjalik läbivaatus. Kui rasedus või orgaanilised häired on välistatud, võib Clormetin 2 mg/0,03 mg kasutamist jätkata või vahetada see mõne teise preparaadi vastu.

Tsükelitevaheline veritsus võib olla rasestumisvastase toime nõrgenemise tunnuseks (vt lõik “Tableti ebakorrapärane manustamine”, “Juhised oksendamise puhuks” ning lõik 4.5).

- Menstruatsioonilaadse vereerituse puudumine

21 päeva pärast ravi tekib menstruatsioonilaadne vereeritus. Aeg-ajalt, eriti paari esimese manustamiskuu jooksul, ei pruugi menstruatsioonilaadset vereeritust esineda. Siiski ei pruugi see olla rasestumisvastase toime vähenemise tunnus. Kui vereeritust ei esine pärast ühte manustamistsükli, mille vältel tabletti ei unustatud võtta, 7-päevast tabletivaba perioodi ei ületatud, samal ajal ei tarvitatud teisi ravimeid ja oksendamist ega kõhulahtisust ei esinenud, on rasedus ebatõenäoline ja Clormetin 2 mg/0,03 mg kasutamist tuleb jätkata. Kui Clormetin 2 mg/0,03 mg ei ole enne esimest menstruatsioonilaadse vereerituse ärajäämist võetud vastavalt ülaltoodud juhistele või kui menstruatsioonilaadset vereeritust ei esine kahe järjestikuse tsükli korral, tuleb enne tablettide võtmise jätkamist raseduse võimalus välistada.

Taimseid ravimeid, mis sisaldavad naistepuna (*Hypericum perforatum*) ei tohi koos Clormetin 2 mg/0,03 mg kasutada (vt lõik 4.5).

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Etüüülöstradioli, Clormetin 2 mg/0,03 mg östrogeense komponendi, ja teiste ravimite koostoime võib seerumi etüüülöstradioli sisaldust suurendada või vähendada. Kui patsient vajab nende ravimitega pikaajalist ravi, tuleb kasutada mittehormonaalseid rasestumisvastaseid vahendeid. Seerumi etüüülöstradioli sisalduse vähenemine võib suurendada vaheveritsuste esinemissagedust ja põhjustada tsüklihäireid, kahjustades Clormetin 2 mg/0,03 mg rasestumisvastast toimet. Seerumi etüüülöstradioli sisalduse suurenemine võib suurendada kõrvaltoimete esinemissagedust ja raskusastet.

Järgmised ravimid/toimeained võivad seerumi etüüülöstradioli sisaldust vähendada:

- kõik ravimid, mis suurendavad soolte peristaltikat (nt metoklopramiid) või takistavad imendumist (nt aktiivsüsi);
- toimeained, mis indutseerivad maksa mikrosomaalseid ensüüme, nagu rifampitsiin, rifabutiin, barbituraadid, antiepileptikumid (nt karbamasepiin, fenütoiin ja topiramaat), griseofulviin, barbeksakloon, primidoon, modafiniil, mõned proteaasi inhibiitorid (nt ritonaviir) ja naistepuna (vt lõik 4.4).

Kui ravi nende ravimite/toimeainetega toimub samaaegselt koos Clormetin 2 mg/0,03 mg tuleb ravi ajal ja seitse päeva pärast seda kasutada täiendavat rasestumisvastast meetodit. Selliste toimeainete kasutamisel, mis vähendavad seerumi etüüülöstradioli sisaldust maksa mikrosomaalseid ensüüme indutseerides, tuleb täiendavaid rasestumisvastaseid meetodeid kasutada kuni 28 päeva pärast ravi lõpetamist.

Kui ravimite samaaegne manustamine peab kestma edasi pärast tablettide lõppemist COC-i blisterpakendis, tuleb järgmist COC-i pakki alustada tavapäraselt tabletivaba perioodi mitte pidades.

Järgmised ravimid/toimeained võivad seerumi etinüülöstradiooli sisaldust suurendada:

- toimeained, mis inhibeerivad etinüülöstradiooli sulfureerimist sooleseinas, nt askorbiinhape või paratsetamool;
- atorvastatiin (suurendab etinüülöstradiooli AUC-d 20% võrra);
- toimeained, mis inhibeerivad maksa mikrosomaalseid ensüüme, nt imidasooli derivaadid (nt flukonasool), indinaviir või troleandomütsiin.

Farmakodünaamilised koostoimed

Samaaegne ravi koos ombitasviiri/ paritapreviiri/ ritonaviiri ja dasabuviiri sisaldavate ravimitega koos ribaviriiniga või ilma, võib suurendada transaminaaside (ALAT) taseme suurenemise riski (vt lõigud 4.3 ja 4.4).

Seetõttu peavad Clormetin kasutajad enne nimetatud kombinatsioonravi alustamist üle minema alternatiivsele kontratseptsiooni meetodile (nt ainult progesterooni sisaldavad kontratseptiivid või mittehormonaalsed vahendid). Clormetin võtmist tohib uuesti alustada 2 nädalat pärast nimetatud kombinatsioonravi lõpetamist.

Etinüülöstradiool võib mõjutada teiste ainete metabolismi:

- maksa mikrosomaalseid ensüüme inhibeerides ja samaaegselt suurendades toimeainete sisaldust seerumis sellistel ainetel, nagu diasepaam (ja teised bensodiasepiinid, mille metabolism toimub hüdroksüülimise kaudu), tsüklosporiin, teofülliin ja prednisoloon;
- tekitades glükuroniseerimist maksas ja seega vähendades nt klofibraadi, paratsetamooli, morfiini ja lorasepaami sisaldust seerumis.

Muutuste tõttu glükoositaluvuses võivad tabletid mõjutada insuliini või diabeedivastaseid nõudeid (vt lõik 4.4).

See võib kehtida ka hiljuti tarvitatud ravimite kohta. Teavet väljakirjutatud ravimite koostoimete kohta Clormetin 2 mg/0,03 mg tuleb lugeda vastava ravimi omaduste kokkuvõttest.

Laboratoorsed analüüsid

COC-de kasutamine võib mõjutada teatud laboratoorsete analüüside tulemusi, nt maksa, neerupealise ja kilpnäärme funktsiooni näitajaid; kandjavalgude (nt SHBG, lipoproteiinid) sisaldust plasmas, süsivesikute metabolismi parameetreid; koagulatsiooni ja fibrinolüüsi näitajaid. Toime iseloom ja tugevus sõltub kasutatavate hormoonide iseloomust ja annusest.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Clormetin 2 mg/0,03 mg ei ole raseduse ajal näidustatud. Rasedus tuleb välistada enne ravimi manustama hakkamist. Kui patsient rasestub ravi ajal Clormetin 2 mg/0,03 mg, tuleb ravi kohe lõpetada. Siiani ei ole epidemioloogilised uuringud näidanud kliinilisi tõendeid teratogeensete ega fetotoksiliste toimete kohta, kui raseduse ajal kasutati östrogeene kogemata koos teiste progestageenidega annustes, mis olid sarnased Clormetin 2 mg/0,03 mg annustele. Ehkki loomkatsetes on ilmnunud reproduktsioonifunktsiooni toksilisuse ilmingud (vt lõik 5.3), ei näita rohkem kui 330 inimese raseduse kohta käivad kliinilised andmed kloormadinoonatsetaadi kasutamisel ühtegi embrüotoksilist toimet.

Sünnitusjärgsel perioodil tuleb arvesse võtta suurenenud VTE riski, kui taasalustatakse Clormetin 2 mg/0,03 mg kasutamist (vt lõigud 4.2 ja 4.4).

Östrogeenid võivad mõjutada imetamist, kuna need võivad mõjutada rinnapiima kogust ja koostist. Väike kogus steroidseid kontratseptiive ja/või nende metaboliite võib imenduda rinnapiima ning mõjutada last. Seetõttu ei tohi Clormetin 2 mg/0,03 mg kasutada imetamise ajal.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Ei ole tõendeid selle kohta, et hormonaalsetel kontratseptiividel oleks negatiivset toimet autojuhtimise või masinate käsitlemise võimele.

4.8 Kõrvaltoimed

Kõige sagedasemateks (>20%) kõrvaltoimeteks on vaheveritsused, määrimine, peavalu ja valu rindades. 1629 naisega läbi viidud kliinilises uuringus, kus naistele manustati kloormadinoonatsetaati ja etinüülöstradiooli, esinesid järgmised kõrvaltoimed.

Esinemissagedused on määratletud järgmiselt:

Väga sage: $\geq 1/10$

Sage: $\geq 1/100$ kuni $< 1/10$

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

Harv: $\geq 1/10\ 000$ kuni $< 1/1000$

Väga harv: $< 1/10\ 000$

Teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel)

Immuunsüsteemi häired

Aeg-ajalt: ülitundlikkus ravimi suhtes, sh allergilised reaktsioonid

Psühhiaatrilised häired

Sage: depressioon, erutuvus, närvilisus

Närvisüsteemi häired

Sage: pearinglus, migreen (ja/või selle ägenemine)

Silma kahjustused

Sage: muutused nägemises

Harv: konjunktiviit, ebamugavustunne kontaktläätsede kandmisel

Kõrva ja labürindi kahjustused

Harv: äkiline kuulmiskadu, tinnitus

Vaskulaarsed häired

Harv: hüpertensioon, hüpotsensioon, tsirkulatsioonihäired, veenide varikoos, venoosne trombemboolia (VTE), arteriaalne trombemboolia (ATE)

Seedetrakti häired

Väga sage: iiveldus

Sage: oksendamine

Aeg-ajalt: kõhuvalu, kõhupuhitus, kõhulahtisus

Naha ja nahaaluskoe kahjustused

Sage: akne

Aeg-ajalt: ebanormaalne pigmentatsioon, kloasm, juuste väljalangemine, nahakuivus

Harv: nõgestõbi, allergilised nahareaktsioonid, ekseem, erüteem, sügelus, psoriaasi ägenemine, hirsutism

Väga harv: sõlmeline erüteem

Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused

Aeg-ajalt: seljavalu, lihashäired

Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired

Väga sage: eritis tupest, düsmenorröa, amenorröa

Sage: valu alakõhus

Aeg-ajalt: galaktorröa, rinna fibroadenoom, suguelundite kandidiaas, munasarjatsüst

Harv: rindade suurenemine, vulvovaginiit, menorröa, premenstruaalne sündroom

Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid

Sage: väsimus, raskustunne jäsemetes, ödeem, kehakaalu suurenemine
Aeg-ajalt: liibido kadu, diaforees
Harv: suurenenud söögiisu

Uuringud

Sage: tõusnud vererõhk
Aeg-ajalt: muutused vere lipiidide sisalduses, sh hüpertriglütserideemia

Suukaudsete kontratseptiivide, sh 0,03 mg etinüülöstradioli ja 2 mg kloormadinoonatsetaadi kasutamisel on teada antud ka järgmistest kõrvaltoimetest.

- KHK-sid kasutavatel naistel on täheldatud suuremat riski arteriaalsete ning venoossete trombootiliste ja trombembooliliste seisundite, sh müokardiinfarkti, insuldi, mööduva isheemilise ataki, venoosse tromboosi ja kopsuemboolia tekkeks. Neid seisundeid on põhjalikumalt kirjeldatud lõigus 4.4.
- Mõnedes uuringutes, kus kombineeritud hormonaalseid kontratseptiive manustati pikaajaliselt, suurenes sapisüsteemi muutuste tekkimise oht.
- Harvadel juhtudel on hormonaalsete kontratseptiivide manustamise järgselt täheldatud maksa healoomuliste kasvajate teket, veelgi harvem pahaloomuliste kasvajate teket, mis on põhjustanud potentsiaalselt eluohtlikku verejooksu kõhuõõnde (vt lõik 4.4).
- Kroonilise põletikulise soolehaiguse (Crohni tõbi, haavandiline koliit; vt ka lõik 4.4) ägenemine.

Andmeid teiste tõsiste kõrvaltoimete, nt emakakaela vähi või rinnavähi kohta vt lõigust 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

Puudub teave üleannustamisega seotud raskete toksiliste toimete kohta. Ilmneda võivad järgmised sümptomid: iiveldus, oksendamine ja noortel tüdrukutel tupeveritsus. Ainult harvadel juhtudel võib osutada vajalikuks elektrolüütide ja vee tasakaalu ning maksafunktsiooni kontrollimine.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: hormonaalsed kontratseptiivid süsteemseks kasutamiseks; gestageenide ja östrogeenide fikseeritud kombinatsioonid.

ATC-kood: G03AA15.

Clormetin 2 mg/0,03 mg pidev kasutamine 21 päeva vältel inhibeerib FSH ja LH eritumise hüpofüüsisist ning põhjustab seega ovulatsiooni supressiooni. Endomeetriumi proliferatsioon ja tema sekretoorne funktsioon muutub. Samuti muutub emakakaela lima koostis. See takistab sperma liikumist läbi emakakaela kanali ja muudab sperma liikuvust.

Väikseim kloormadinoonatsetaadi ööpäevane annus ovulatsiooni täielikuks pärssimiseks on 1,7 mg. Endomeetriumi täielikuks muutmiseks vajalik annus on 25 mg tsükli kohta.

Kloormadinoonatsetaat on antiandrogeenne progestageen. Tema toime põhineb võimel tõrjuda androgeene välja nende retseptoritelt.

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Kliinilistes uuringutes, milles uuriti 2 mg kloormadinoonatsetaadi manustamist koos 0,03 mg etüüülöstradioliga kahe aasta vältel 1655 naisel ja enam kui 22 000 menstruatsioonitsükli vältel, esines 12 rasedust. Seitsmel (7) naisel neist esines sel perioodil manustamisvigu, kaasuvaid haigusi, mis põhjustasid oksendamist või kõhulahtisust; või nad manustasid samaaegselt ravimeid, mis võisid vähendada hormonaalsete rasestumisvastaste preparaatide rasestumisvastast toimet.

Pearli indeks	Raseduste arv	Pearli indeks	95% usaldusvahemik
Tegelik kasutamine	12	0,698	[0,389; 1,183]
Kasutamine juhiste kohaselt	5	0,291	[0,115; 0,650]

5.2 Farmakokineetilised omadused

Kloormadinoonatsetaat (*chlormadinone acetate*, CMA)

Imendumine

Suukaudsel manustamisel imendub kloormadinoonatsetaat kiiresti ja peaaegu täielikult. CMA süsteemne biosaadavus on suur, sest ta ei läbi esmast metabolismi. Maksimaalne plasmakontsentratsioon saavutatakse 1...2 tunni pärast.

Jaotumine

CMA fraktsiooni seondumine inimese plasmavalkudega, peamiselt albumiiniga, on rohkem kui 95%. Siiski ei ilmne CMA-l seondumise afiinsust SHBG (*sex hormone-binding globulin*, suguhormoone siduv globuliin) või CBG-ga (*corticosteroid-binding globulin*, kortikosteroidide siduv globuliin). CMA-d säilitatakse organismis peamiselt rasvkoos.

Biotransformatsioon

Erinevate redutseerimis- ja oksüdeerimisprotsesside ning seondumise tõttu glükuroniidide ja sulfaatidega tekib palju erinevaid metaboliite. Peamisteks metaboliitideks inimese plasmas on 3- ja 3-hüdroksü-CMA, mille poolestusajad ei erine põhimõtteliselt mittemetaboliseeritud kloormadinoonatsetaadi ajast. 3-hüdroksümetaboliitidel on sarnane antiandrogeenne aktiivsus nagu CMA-l. Uriinis on CMA metaboliidid peamiselt konjugaatidena. Pärast ensüümide hüdrolyüüsi on lisaks 3-hüdroksümetaboliitidele ja dihydroksümetaboliitidele peamiseks metaboliidiks 2-hüdroksü-CMA.

Eritumine

CMA poolestusaeg plasmast eritumisel on ligikaudu 34 tundi (pärast ühekordset annust) ja 36...39 tundi (pärast korduvaid annuseid). Pärast suukaudset manustamist erituvad CMA ja tema metaboliidid ligikaudu võrdses koguses uriini kaudu ja väljaheitega.

Etüüülöstradiool (*ethinyl estradiol*, EE)

Imendumine

Suukaudsel manustamisel imendub EE kiirelt ja peaaegu täielikult. Maksimaalne kontsentratsioon plasmas saavutatakse 1,5 tunniga. Presüsteemse konjugatsiooni ning esmase maksapassaaži tulemusena on absoluutne biosaadavus ainult ligikaudu 40% ning märkimisväärse individuaalse varieeruvusega (20...65%).

Jaotumine

Kirjanduse andmed etüüülöstradiooli plasmakontsentratsiooni kohta varieeruvad suures ulatuses. Etüüülöstradiool seondub plasmavalkudega, peaaegu eranditult albumiiniga, ligikaudu 98% ulatuses.

Biotransformatsioon

Nagu loomulikel östrogenidel, toimub ka etüüülöstradiooli biotransformatsioon tsütokroom P-450 abil aromaatses rõnga hüdroksüülimise kaudu. Peamine metaboliit on 2-hüdroksüetüüülöstradiool, mis

metaboliseeritakse omakorda teisteks metaboliitideks ja konjugaatideks. Etinüülöstradiooli presüsteemne konjugatsioon toimub peensoole limaskestas ja maksas. Uriinis esinevad peamiselt glükuroniidid, sapis ja plasmas peamiselt sulfaadid.

Eritumine

Etinüülöstradiooli keskmine poolestusaeg plasmas on ligikaudu 12...14 tundi. Etinüülöstradiool eritub neerude ja väljaheite kaudu vahekorras 2:3. Etinüülöstradiooli sulfaat, mis eritub pärast soolebakterite põhjustatud hüdrolyüüsi sapiga, läbib enterohepaatilise ringe.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Östrogenide äge toksilisus on madal. Seoses märgatavate erinevustega loomaliikide ja inimeste vahel, on östrogenidega läbi viidud loomkatsete tulemustel inimese jaoks ainult piiratud ennustamist võimaldav väärtus. Etinüülöstradiool, mis on suukaudsetes rasestumisvastastes ravimites sageli kasutatav sünteetiline östrogeen, põhjustas katseloomadel isegi suhteliselt väikestes annustes embrüoletaalset toimet. Täheldatud on ka urogenitaaltrakti anomaaliaid ja isaste loodete feminisatsiooni. Neid toimeid peetakse liigispetsiifilisteks.

Kloormadinoonatsetaadil on ilmnenud embrüoletaalne toime küülikutel, rottidel ja hiirtel. Samuti ilmnes küülikutel teratogeensus embrüotoksilistes annustes, hiirtel ilmnes teratogeensus juba kõige väiksema testitava annuse (1 mg/kg/ööpäevas) korral. Nende leidude tähendus inimestele ravimi manustamisel on ebaselge. Kroonilise toksilisuse, genotoksilisuse ja kartsinogeensususe prekliinilised uuringud ei ole näidanud kahjulikku toimet inimesele, v.a need, mis on nimetatud käesolevas ravimi omaduste kokkuvõttes.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Tableti sisu:

laktoosmonohüdraat,
maisitärklis,
povidoon K30,
magneesiumstearaat.

Tableti kate:

hüpromelloos,
makrogool 6000,
talk,
titaandioksiid (E171),
punane raudoksiid (E172).

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

Läbipaistvast PVC-st blisterpakendid, mis on kaetud PVDC ja alumiiniumiga.

Pakendid, mis sisaldavad 1, 3, 4 ja 6 blisterit nädalapäevade märgistusega, milles igapähe on 21 tabletti.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

UAB Exeltis Baltics
Islandijos pl. 209A
Kaunas, LT-49163
Leedu

8. MÜÜGILOA NUMBER

698910

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 31.08.2010

Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 08.05.2018

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Detsember 2018