

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

VONILLE, 60 mikrogrammi/15 mikrogrammi õhukese polümeerikattega tabletid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Kollased tabletid (toimeaineid sisaldavad):

Gestodeen	60 mikrogrammi
Etüünüülöstradiool	15 mikrogrammi

INN. *Gestodenum, ethinylestradiolum*

Taedaolevat toimet omavad abiained: laktoosmonohüdraat 57,61 mg, (soja)letsitiin 0,042 mg.

Valged tabletid ei sisalda toimeainet (platseebotabletid).

Taedaolevat toimet omav abiaine: laktoosmonohüdraat 70,897 mg.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Toimeainet sisaldav tablett on ümmargune sile kollane õhukese polümeerikattega tablett, mille läbimõõt on 5,5 mm.

Platseebotablett on valge ümmargune kaksikkumer tablett, mille läbimõõt on 5,5 mm.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Raseduse vältimine.

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

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Manustamistee: suukaudne.

Kuidas VONILLE't võtta

Tablette tuleb võtta blisterpakendil näidatud järjekorras iga päev ligikaudu samal kellaajal, vajadusel koos vähese vedelikuga. Tablette võetakse pidevalt. 28. järjestikusel päeval võetakse iga päev üks tablett. Uue pakendiga jätkatakse järgmisel päeval pärast eelmisest pakendist viimase tableti võtmist. Menstruatsioonilaadne veritsus algab tavaliselt 2...3. päeval pärast platseebotablettide (viimasel real) võtmise alustamist ja ei pruugi lõppeda enne uue pakendiga alustamist.

Kuidas alustada VONILLE võtmist

- Ei ole eelnevalt [viimase kuu jooksul] kasutatud hormonaalset rasestumisvastast vahendit
Tableti võtmist alustatakse naise normaalse menstruatsioonitsükli 1. päeval (st menstruaalverejooksu esimesel päeval).

- Üleminek kombineeritud hormonaalselt rasestumisvastaselt vahendilt (kombineeritud suukaudne kontratseptiiv (KSK), tuperõngas või transdermaalne plaaster)
Eelistatult tuleb alustada VONILLE võtmist järgmisel päeval pärast eelmise KSK viimase aktiivtableti (viimane tablett, mis sisaldab toimeainet) võtmist, kuid hiljemalt eelmise KSK tavapärase tablettivaba või platseebotablettide perioodi järgsel päeval. Juhul kui kasutati tuperõngast või transdermaalsel plaastrit, alustab naine VONILLE võtmist eelistatult vahendi eemaldamise päeval, kuid hiljemalt sel päeval, kui oleks pidanud paigaldama uue vahendi.
- Üleminek ainult progestageeni sisaldavalt meetodilt (ainult progestageeni sisaldav tablett, süst, implantaat) või progestageeni vabastavalt emakasiseselt vahendilt (ESV)
Naine võib VONILLE kasutamisele üle minna ükskõik millisel ainult progestageeni sisaldava tableti võtmise päeval (implantaadilt või ESV-lt vahendi eemaldamise päeval, süstitava preparaadi kasutamisel päeval, mil oleks pidanud toimuma uus süst), kuid kõigil neil juhtudel tuleb talle soovitada, et esimesel 7 tablettivõtmise päeval tuleks lisaks kasutada barjäärimeetodit.
- Pärast raseduse esimesel trimestril tehtud aborti
Naine võib tablettide võtmist alustada otsekohe. Sel juhul puudub vajadus täiendavate rasestumisvastaste vahendite järele.
- Pärast raseduse teisel trimestril tehtud aborti või sünnitust
Naistel tuleb soovitada alustada 21. kuni 28. päeval pärast sünnitust või teisel trimestril tehtud aborti. Kui alustatakse hiljem, tuleb naistele soovitada täiendavat barjäärimeetodit 7 esimese päeva jooksul. Kui naine on juba olnud vahekorras, tuleb enne KSK kasutamist välistada rasedus või oodata ära esimene normaalne menstruatsioon.

Imetavate naiste kohta vt lõik 4.6.

Mida teha, kui tablett jäi võtmata

Blistri viimase (4.) rea platseebotablettide võtmata jätmist ei ole vaja arvestada. Need tuleb aga ära visata, et ei oleks võimalik tahtmatult platseebotablettide faasi pikendada. Järgnevad soovitusel kehtivad ainult aktiivtablettide vahelejäämisel:

Kui tablettivõtmine hilines vähem kui 12 tundi, ei ole rasestumisvastane kaitse vähenenud. Naine jätkab tableti võtmist niipea kui see talle meenub ja järgmised tabletid tuleb võtta tavapärastel aegadel.

Kui tablettivõtmine hilines rohkem kui 12 tundi, võib rasestumisvastane kaitse olla vähenenud. Vahelejäänud tablettide korral kehtib kaks põhireeglit:

1. Tablettivõtmist ei tohi kunagi katkestada rohkem kui 4 päevaks
2. Hüpotaalumus-hüpofüüs-munasari telje piisavaks supressiooniks on vajalik võtta tablette 7 päeva järjest.

Sellest tulenevalt saab igapäevatöös anda järgmisi soovitusi:

- 1....7. päev

Vahelejäänud tablett tuleb võtta niipea kui see meenub, isegi kui see tähendab, et korraga tuleb võtta kaks tabletti. Seejärel tuleb jätkata tablettide võtmist tavapärasel ajal. Lisaks tuleb järgmisel 7-l päeval kasutada barjäärimeetodit, nt kondoomi. Kui eelneva 7 päeva jooksul on toimunud vahekord, tuleb arvestada võimaliku rasestumisega. Mida rohkem tablette on võtmata jäänud ja mida lähemal platseebotablettide faasile, seda suurem on raseduse võimalus.

- 8....14. päev

Vahelejäänud tablett tuleb võtta niipea kui see meenub, isegi kui see tähendab, et korraga tuleb võtta kaks tabletti. Seejärel tuleb jätkata tablettide võtmist tavapärasel ajal. Eeldusel, et naine võttis enne esimest vahelejäänud tabletti 7 päeva jooksul tablette korrektselt, puudub vajadus kasutada täiendavaid rasestumisvastaseid meetmeid. Kui on aga vahele jäänud rohkem kui 1 tablett, tuleb naisel soovitada kasutada järgmisel 7-l päeval lisakaitsevahendit.

- 15....24. päev

Läheneva platseebotablettide faasi tõttu on rasestumisvastase toime nõrgenemise risk suur. Kuid rasestumisvastase kaitse vähenemist saab ennetada, kui reguleerida tablettide võtmise graafikut. Kui kasutada ühte kahest järgnevast nõuandest, puudub vajadus kasutada täiendavaid rasestumisvastaseid meetmeid, eeldusel, et tableti vahelejäämisele eelnenud 7 päeva jooksul võttis naine kõik tabletid korrektselt. Kui see nii ei ole, tuleb tal järgida järgnevast kahest soovitusel esimest ning kasutada järgmise 7 päeva jooksul ka lisakaitsevahendit.

1. Vahelejäänud tablett tuleb võtta niipea kui see meenub, isegi kui see tähendab, et kaks tabletti tuleb võtta samal ajal. Seejärel jätkatakse tablettide võtmist tavapärasel ajal, kuni aktiivtabletid on ära kasutatud. Pakendi viimase rea 4 platseebotabletti tuleb ära visata ning alustada kohe järgmise blisterpakendi kasutamist. Tõenäoliselt ei teki menstruatsioonitaolist vereeritust enne, kui teise pakendi aktiivtablettide võtmise lõpetamisel, ehkki tablettide võtmise ajal võib esineda veritsust või läbimurdeverejooksu.
2. Samuti võib naisele soovitada, et ta lõpetaks käesolevast blisterpakendist toimeainet sisaldavate tablettide võtmise. Ta peaks võtma kuni 4 päeva jooksul platseebotablette viimasest reast, kusjuures sinna hulka arvestatakse ka tableti vahelejäämise päev, ning seejärel jätkama uue blisterpakendiga.

Kui naisel on jäänud mõni tablett võtmata ja järgneval platseebotablettide perioodil ei teki menstruatsioonitaolist vereeritust, tuleb arvestada võimaliku rasestumisega.

Nõuanne seedetrakti häirete korral

Raskete seedetrakti häirete (nt oksendamine või kõhulahtisus) korral ei pruugi imendumine toimuda täielikult ning tuleb rakendada täiendavaid rasestumisvastaseid meetmeid. Kui oksendamine toimus 3...4 tunni jooksul pärast aktiivtableti võtmist, tuleb uus (asendav) tablett sisse võtta niipea kui võimalik. Uus tablett tuleb võtta 12 tunni jooksul tavapärasest tabletivõtmise ajast, kui võimalik. Kui on möödunud rohkem kui 12 tundi, kehtib soovitus, mis käib vahelejäänud tablettide kohta, vt lõik 4.2 „Mida teha, kui tablett jäi võtmata“. Kui naine ei soovi muuta tavapärasest tabletivõtmise skeemi, peab ta võtma lisatableti/tabletid teisest blisterpakendist.

Kuidas menstruatsioonilaadset vereeritust edasi lükata

Menstruatsiooni edasilükkamiseks tuleb jätkata VONILLE järgmise blisterpakendiga, jättes võtmata platseebotabletid käesolevast pakendist. Niimoodi võib jätkata vastavalt soovile, kuni teise pakendi aktiivtabletid on võetud. Sel ajal võib naisel esineda määrimist või läbimurdeverejookse. Pärast platseebotablettide faasi tuleb uuesti alustada VONILLE regulaarset võtmist.

Et nihutada menstruatsioon mõnele muule nädalapäevale kui käesoleva skeemi puhul tavaline, võib soovitada naisel lühendada eesolevat platseebotablettide faasi nii mitme päeva võrra kui ta soovib. Mida lühem on intervall, seda suurem on risk, et ärajātu verejooksu ei esine ja järgneva pakendi kasutamise ajal esineb määrimist või läbimurdeverejookse (täpselt nagu menstruatsiooni edasilükkamisel).

4.3 Vastunäidustused

Kombineeritud hormonaalseid kontratseptiive (KHK) ei tohi kasutada, kui esineb mõni järgmistest seisunditest. Kui mõni neist seisunditest esineb esmakordselt KSK kasutamise ajal, tuleb ravimi võtmine otsekohe lõpetada.

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

- 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.
- Pankreatiit praegu või anamneesis, kui see on seotud raske hüpertriglütserideemiaga.
- Raske maksahaigus praegu või anamneesis, kuni maksafunktsiooni näitajad ei ole normaliseerunud.
- Maksakasvaja praegu või anamneesis (hea- või pahaloomuline).
- Teadaolev või kahtlustatav suguhormoon-sõltuv pahaloomuline protsess (nt suguelundites või rinnanäärmetes).
- Diagnoosimata vaginaalne veritsus.
- Ülitundlikkus toimeainete või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainetes suhtes.
- Patsiendid, kellel on allergia soja suhtes.

VONILLE 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

Üldine

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

Kahtlustatava või kinnitust leidnud VTE või ATE korral tuleb KHK kasutamine lõpetada. Antikoagulantravi alustamisel tuleb alustada adekvaatse alternatiivse kontratseptsiooniga antikoagulantravi (kumariinid) teratogeensuse tõttu.

1. Venosse trombemboolia (VTE) risk

Mis tahes kombineeritud hormonaalse kontratseptiivi (KHK) kasutamine suurendab venosse trombemboolia (VTE) tekkeriski, võrreldes mittekasutamisega. **Levonorgestreeli, norgestimaati või noretisterooni sisaldavad ravimid on madalaima VTE tekkeriskiga. Teistel ravimitel, nt VONILLE, võib VTE risk olla kuni kaks korda suurem. Otsus mis tahes ravimi kasutamise kohta, mis ei ole madalaima VTE tekkeriskiga, tuleb teha alles pärast naisele nõu pidamist, veendumaks, et ta mõistab VONILLE 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 võtmise hakkamisel pärast 4-nädalast või pikemat pausi.**

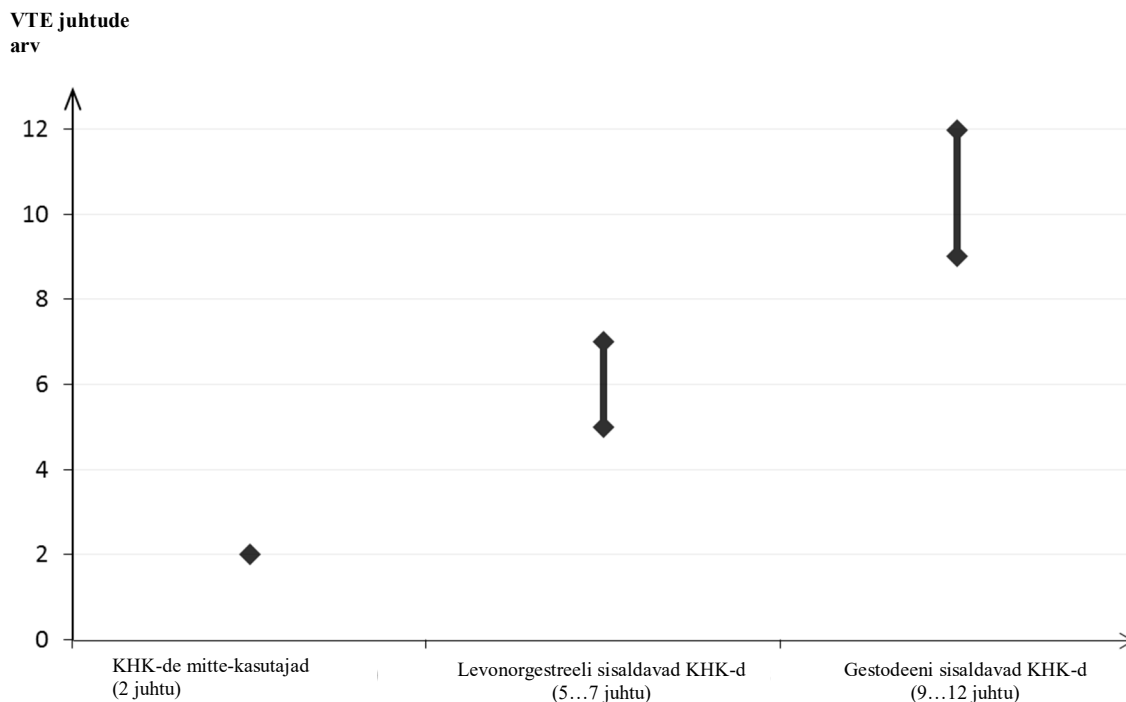
Naistel, kes ei kasuta KHK-d ja ei ole rasedad, tekib VTE ühe aasta jooksul ligikaudu kahel naisel 10 000-st. Sõltuvalt olemasolevatest riskifaktoritest (vt allpool), võib see risk olla individuaalselt ka palju kõrgem.

Hinnanguliselt¹ tekib VTE ühe aasta jooksul 9...12 naisel 10 000-st, kes kasutavad gestodeeni sisaldavaid KHK-sid; levonorgestreeli sisaldavate KHK-de kasutajate seas on vastav näitaja ligikaudu kuus juhtu².

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

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

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).

VONILLE 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 (kehaindeks 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	Nendel juhtudel on soovitatav plaastri/pilli/rõnga kasutamine katkestada (plaanilise kirurgilise protseduuri korral vähemalt neli nädalat varem) ja mitte taas alustada enne, kui täielikust liikumisvõime taastumisest on

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.

trauma Märkus: ajutine liikumatus, sh lennureis kestusega üle 4 tunni, võib samuti olla VTE riskifaktoriks, eriti naistel, kellel esineb ka teisi riskifaktoreid	möödunud kaks nädalat. Soovimatu raseduse vältimiseks tuleb kasutada muud rasestumisvastast vahendit. Kui VONILLE 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 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.

2. 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). VONILLE on vastunäidustatud, kui naisel on üks tõsine või mitu ATE riskifaktorit, mille tõttu on tal kõrge risk arteriaalse tromboosi tekkeks (vt lõik 4.3). Kui naisel on riskifaktoreid rohkem kui üks, võib riski suurenemine olla suurem, kui

üksikute riskifaktorite summa. Sellisel juhul tuleb arvestada ATE koguriski naisele. Kui ravimi kasu/riski suhet peetakse negatiivseks, ei tohi KHK-d määrata (vt lõik 4.3).

Tabel. ATE riskifaktorid

Riskifaktor	Märkus
Vanuse tõus	Eriti üle 35 aasta.
Suitsetamine	Naistel tuleb soovitada mitte suitsetada, kui nad soovivad kasutada KHK-d. Üle 35-aastastel naistel, kes jätkavad suitsetamist, tuleb tungival soovitada kasutada mõnda teist rasestumisvastast meetodit.
Hüpertensioon	
Rasvumine (kehamassiindeks üle 30 kg/m ²)	KMI tõusuga suureneb risk märkimisväärselt. Eriti oluline naistel, kellel esineb ka teisi riskifaktoreid.
Esinemine perekonnas (arteriaalne tromboos/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 kõndimisraskus, pearinglus, tasakaalu- või koordineerimishäired;
- äkki tekkinud segasusseisund, rääkimis- või mõistmisraskus;
- äkki tekkinud nägemishäire ühes või mõlemas silmas;
- äkki tekkinud, tugev või pikaajaline teadmata põhjusega peavalu;
- teadvusekaotus või minestamine krampidega või ilma.

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

Müokardiinfarkti sümptomid võivad olla:

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

Meditsiiniline läbivaatus/konsultatsioon

Enne VONILLE alustamist või taasalustamist tuleb naiselt võtta täielik meditsiiniline anamnees (sh perekonna anamnees) ja välistada rasedus. Tuleb mõõta vererõhku ja teostada meditsiiniline 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 VONILLE riskile võrreldes teiste KHK-dega, VTE ja ATE sümptomite, teadaolevatele riskifaktoritele ja sellele, mida teha tromboosikahtluse korral.

Naisele tuleb rõhutada ravimi pakendi infolehte tähelepaneliku lugemise vajadust ja seal antud soovitude järgimist. Läbivaatuste 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.

Ühe tõsise või mitme riskiteguri esinemine venoosse või arteriaalse tüsistuse tekkeks võib samuti olla vastunäidustuseks.

3. Kasvajad

Emakakaelavähk

Mõnedes epidemioloogilistes uuringutes on kirjeldatud emakakaelavähi riski suurenemist pikaajalistel KSK kasutajatel, kuid siiani ei ole selge, mil määral võib seda leidu mõjutada seksuaalne käitumine ja muud tegurid, nagu inimese papilloomi viirus (*human papilloma virus*, HPV).

Rinnanäärmevähk

54 epidemioloogilise uuringu metaanalüüs näitas, et naistel, kes olid käesolevalt KSK kasutajad on veidi kõrgeunud suhteline risk ($RR = 1,24$) rinnanäärmevähi diagnoosimiseks. Lisarisk väheneb astmeliselt 10 aasta jooksul pärast KSK kasutamise lõpetamist. Et rinnanäärmevähki esineb alla 40-aastastel naistel harva, on rinnanäärmevähi diagnoosimise lisajuhtude arv nii käesolevatel kui varasematel KSK kasutajatel suhteliselt väike, võrreldes rinnanäärmevähi üldise tekkeriskiga.

Need uuringud ei tõesta põhjuslikku seost. Täheldatud riski suurenemine võib olla tingitud rinnanäärmevähi varasemast diagnoosimisest KSK kasutajatel, KSK bioloogilistest toimetest või mõlemast tegurist. Rinnanäärmevähi juhud, mis on diagnoositud naistel, kes on kunagi KSK kasutanud, kalduvad olema vähem kaugelearenenud kui vähijuhud, mis on diagnoositud KSK mitte kunagi kasutanud naistel.

Maksakasvajad

KSK kasutajatel on teatatud healoomulistest ja pahaloomulistest maksakasvajatest. Need kasvajad on üksikjuhtudel põhjustanud eluohtlikke kõhuõõne verejookse. Ülakõhus tekkinud tugeva valu korral tuleb diferentsiaaldiagnostikas arvestada maksakasvajaga, kui KSK kasutavatel naistel esineb hepatomegalia või intraabdominaalse verejooksu tunnuseid.

4. Muud seisundid

Hüpertriglütserideemiaga naistel ja neil, kellel on seda esinenud perekondlikus anamneesis, võib olla KSK kasutamise ajal suurem risk pankreatiidi tekkeks.

Maksafunktsiooni akuutsete või krooniliste häirete korral võib olla vajalik lõpetada KSK kasutamine kuni maksafunktsiooni markerite normaliseerumiseni. Kui varem raseduse ajal või suguhormoonide kasutamisel esinenud kolestaatiline ikterus ja/või kolestaasist tingitud kihelus korduvad, tuleb KSK kasutamine lõpetada.

Ehkki paljudel KSK kasutavatel naistel on teatatud vererõhu mõningasest tõusust, esineb kliiniliselt olulist vererõhu tõusu harva. Kui KSK kasutamisel tekib püsiv kliiniline hüpertensioon, tuleb kontratseptiiv ära jätta ja alustada hüpertensiooni ravi. Vajadusel võib KSK ravi uuesti alustada, kui hüpertensioonivastase raviga on saavutatud normotensiivsed väärtused.

On teateid, et nii raseduse ajal kui KSK kasutamisel võivad esineda või halveneda järgmised seisundid, ehkki seos ei ole päris kindel: ikterus ja/või kihelus seoses kolestaasiga, sapikivide teke; porfüüria, süsteemne erütematoosne luupus; hemolüütilis-ureemiline sündroom; Sydenham'i korea; gestatsioonih herpes; otoskleroosist tingitud kuulmiskadu.

Päriliku angioödeemiga naistel võivad östrogeene sisaldavad preparaadid kutsuda esile või halvendada angioödeemi sümptomeid.

KSK-d võivad mõjutada perifeerset insuliinresistentsust ja glükoositolerantsi. Seetõttu tuleb diabeetikuid KSK kasutamisel hoolikalt jälgida.

Selle ravimi iga kollane tablett sisaldab 57,61 mg laktoosi ja valge tablett 70,897 mg. Harvaesineva päriliku galaktoositalumatuse, laktaasipuudulikkuse või glükoosi-galaktoosi malabsorptsiooniga patsiendid ei tohi seda ravimit kasutada.

KSK kasutamisel on teatatud endogeense depressiooni, epilepsia (vt lõik 4.5), Crohni tõve ja haavandilise koliidi süvenemisest.

Võivad tekkida kloasmid, eeskätt naistel, kellel esines kloasme raseduse ajal. Naised, kellel on kalduvus kloasme tekkeks, peavad KSK võtmise ajal vältima otsesest kokkupuudet päikesevalgusega või ultraviolettkiirgusega.

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.

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 etüüülöstradioli sisaldavaid ravimeid, nt kombineeritud hormonaalsed kontratseptiivid (vt lõigud 4.3 ja 4.5).

Toime vähenemine

Suukaudsete kontratseptiivide efektiivsus võib väheneda tablettide vahelejäämisel, raske kõhulahtisuse või oksendamise korral (vt lõik 4.2) või teiste ravimite samaaegsel kasutamisel (vt lõik 4.5).

Vähenenud menstruaaltsükli kontroll

Kõikide KSK-de kasutamise ajal võivad ilmned ebaregulaarsed vereeritused (määriv vereeritus või läbimurdeveritus), eriti esimeste kasutamiskuude jooksul. Seetõttu on ebaregulaarset veritsust võimalik hinnata alles pärast ravimiga kohanemist, mis kestab ligikaudu kolm tsüklit.

Kui veritsused jäävad ebaregulaarseteks või muutuvad ebaregulaarseteks pärast eelnevalt regulaarseid tsükleid, tuleb arvestada mittehormonaalse põhjusega ning rakendada adekvaatseid diagnostilisi meetmeid maliigsuse või raseduse välistamiseks.

Kõne alla tuleb ka emakaõõne puhastus.

Mõnel naisel ei pruugi platseebotablettide faasi ajal esineda menstruaatsioonilaadset vereeritust. Kui naine on võtnud KSK-d vastavalt lõigus 4.2 toodud juhendile, siis on vähetõenäoline, et naine on rase. Kui aga tablette pole enne esimest vahelejäänud vereeritust võetud vastavalt juhistele või kui vahele on jäänud kaks menstruaatsioonilaadset vereeritust, tuleb enne KSK võtmise jätkamist välistada võimalik rasedus.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Märkus: Võimalike koostoimete kindlakstegemiseks tuleb lugeda samaaegselt manustatavate ravimite omaduste kokkuvõtteid.

- Teiste ravimite mõju VONILLE'le

Koostoimed võivad tekkida ravimitega, mis indutseerivad mikrosomaalseid ensüüme, mille tulemusena võib suurendada suguhormoonide kliirens ja tekkida tsükliivälised verejooksud ja/või langeda rasestumisvastane toime.

Kuidas toimida

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

Lühiajaline ravi

Naised, kes võtavad samaaegselt ensüüme indutseerivaid ravimeid, peavad lisaks KSK-le kasutama ajutiselt ka barjäärimeetodit või mõnda muud rasestumisvastast meetodit. Barjäärimeetodit tuleb kasutada ravimite koosmanustamise vältel ning 28 päeva pärast ravi lõpetamist.

Kui ravimi võtmise aeg kestab ka pärast tablettide lõppemist KSK pakendist, tuleb kohe alustada uue KSK pakendiga, ilma tavapärase tabletivaba perioodita.

Pikaajaline ravi

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

KSK-de kliirensit suurendavad ained (ensüümide induktiooni tagajärjel väheneb KSK-de efektiivsus), nt:

barbituraadid, bosentaan, karbamasepiin, fenütoiin, primidoon, rifampitsiin ja HIV-ravimid ritonaviir, nevirapiin ning efavirens ja võimalik, et ka felbamaat, griseofulviin, okskarbasepiin, topiramaat ning naistepuna (*Hypericum perforatum*) sisaldavad ravimid.

Ravimid, mis kiirendavad soolemotoorikat, nt metoklopramiid, võivad vähendada VONILLE kontsentratsiooni vereseerumis.

Ained, millel on erinevad toimed KSK-de kliirensile

KSK-dega koosmanustamisel võivad mitmed HIV-proteaasi inhibiitorite ja mitte-nukleosiidsete pöördtranskriptaasi inhibiitorite kombinatsioonid (sh kombinatsioonid HCV-inhibiitoritega) suurendada või vähendada östrogeeni või progestiini plasmakontsentratsiooni. Nende muutuste kogumõju võib mõnel juhul olla kliiniliselt oluline.

Seetõttu tuleb võimalike koostoimete ja kaasuvate soovitusete väljaselgitamiseks lugeda samaaegselt manustatavate HIV/HCV-ravimite ravimi omaduste kokkuvõtteid. Kahtluse korral tuleb proteaasi inhibiitoreid või mitte-nukleosiidseid pöördtranskriptaasi inhibiitoreid võtval naisel kasutada lisaks barjäärimeetodit.

- VONILLE mõju teistele ravimitele

Suukaudsed kontratseptiivid võivad mõjutada teatud teiste toimeainete metabolismi. Toimeainete kontsentratsioonid plasmas ja kudedes võivad vastavalt kas suureneada (näiteks tsüklosporiin) või väheneda (näiteks lamotrigiin).

- 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 VONILLE't kasutavad naised enne nimetatud ravimite kombinatsioonravi alustamist üle minema alternatiivsele kontratseptsiooni meetodile (nt ainult progestageeni sisaldavad kontratseptiivid või mittehormonaalsed vahendid). VONILLE võtmist tohib uuesti alustada 2 nädalat pärast nimetatud kombinatsioonravi lõpetamist.

- Laboratoorsed analüüsid

Kontratseptiivsete steroidhormoonide kasutamine võib mõjutada teatud laboratoorsete analüüside tulemusi, sh maksa-, kilpnäärme-, neerupealise- ja neerufunktsiooni biokeemilisi näitajaid, (kandja)valkude plasmaväärtust (näiteks kortikosteroide siduv globuliin ja lipiid/lipoproteiinfraktsioonid), süsivesikute metabolismi parameetreid ning koagulatsiooni ja fibrinolüüsi parameetreid. Muutused jäävad üldiselt normaalse laborileiu piiridesse.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

VONILLE ei ole näidustatud kasutamiseks raseduse ajal.

Kui naine rasestub VONILLE kasutamise ajal, tuleb tablettide võtmine otsekohe lõpetada.

Siiski ei ole enamikus epidemioloogilistes uuringutes leitud sünnidefektide riski suurenemist lastel, kelle emad võtsid enne rasedust rasestumisvastaseid pille, ega mingeid teratogeenseid toimeid, kui rasestumisvastaseid pille võeti tahtmatult raseduse algjärgus.

Imetamine

Rasestumisvastased pillid võivad mõjutada imetamist, kuna nad võivad vähendada rinnapiima hulka ja muuta selle koostist. Seega ei ole üldjuhul soovitatav kasutada suukaudseid kombineeritud kontratseptiive enne, kui imetav ema on lapse rinnast võõrutanud. Väike kogus rasestumisvastaseid steroidhormoone ja/või nende metaboliite võib erituda rinnapiima. Need kogused võivad mõjutada imikut.

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

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

VONILLE ei mõjuta või mõjutab ebaoluliselt autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet.

4.8 Kõrvaltoimed

Kliinilistes uuringutes täheldati amenorröat 15% naistest (vt lõik 4.4).

VONILLE't kasutanud naistel III faasi kliinilistes uuringutes ja turuletulekujärgse järelevalve jooksul kõige sagedamini (rohkem kui 10%) esinenud kõrvaltoimed olid peavalu, sh migreen, läbimurdeveritsus/määrimine.

Muud kõrvaltoimed, millest on teatatud KSK kasutavatel naistel:

	Sage ≥1/100 kuni <1/10	Aeg-ajalt ≥1/1000 kuni <1/100	Harv ≥1/10 000 kuni <1/1000	Väga harv <1/10 000
Hea-, pahaloomulised ja täpsustamata kasvajad (sh tsüstid ja polüübid)				Hepatotsellulaarne kartsinoom ja healoomulised maksakasvajad (nt fokaalne nodulaarne hüperplaasia, maksa adenoom)
Infektsioonid ja infestatsioonid	Vaginiit, sh kandidiaas			
Immuunsüsteemi häired			Anafülaktilised/ anafülaktoidsed reaktsioonid, sh väga harvadel juhtudel urtikaaria, angioödeem ning rasked reaktsioonid hingamis- ja vereringe häiretega	Süsteemse erütematoosse luupuse ägenemine
Ainevahetus- ja toitumishäired		Söögiisu muutused (suurenemine või vähenemine)	Glükoositalumatus	Porfüüria ägenemine

Psühhiaatrilised häired	Meeleolu muutused, sh depressioon, libiido häired			
Närvisüsteemi häired	Närvilisus, pearinglus			Korea ägenemine
Silma kahjustused			Kontaktläätsede talumatus	Optiline neuriit, reetina veresoonte tromboos
Seedetrakti häired	Iiveldus, oksendamine, kõhuvalu	Kõhukrambid, kõhupuhitus		Pankreatiit
Maksa ja sapiteede häired			Kolestaatiline ikterus	Sapikivitõbi ja kolestaas ¹ , maksa ja sapiteede häired (nt hepatiit, maksafunktsiooni kõrvalekalle)
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	Akne	Lööve, kloasmid (melasmid); mis võivad olla püsivad, hirsutism, alopeetsia	Nodoosne erüteem	Multiformne erüteem
Neerude ja kuseteede häired				Hemolüütilis-ureemiline sündroom
Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired	Rinnanäärmete valu, hellus, suurenemine, eritis rinnast, düsmenorröa, menstruatsiooni verehulga muutused, emakakaela ektroopilised ja sekretsiooni muutused			
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Vedelikupeetus /tursed			
Vaskulaarsed häired		Vererõhu tõus	Venoosne trombemboolia (VTE), arteriaalne trombemboolia (ATE)	
Uuringud	Kehakaalu muutused (suurenemine või vähenemine)	Seerumi lipiidide sisalduse muutused, sh hüpertriglütserideemia		

¹ KHK võib halvendada olemasolevat sapikivitõbe ja kolestaasi

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

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

KSK-sid kasutavatel naistel on teatatud järgmistest tõsistest kõrvaltoimetest, millest on juttu lõigus 4.4 „Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel“:

- Hüpertensioon;
- Maksakasvajad;
- Mõningate seisundite teke või halvenemine, mille puhul otsene seos KSK kasutamisega ei ole kindel: Crohni tõbi, haavandiline koliit, epilepsia, migreen, emakamüoom, porfüüria, süsteemne erütematoosne luupus, gestatsioonih herpes, Sydenham'i korea, hemolüütilis-ureemiline sündroom, kolestaatiline ikterus;
- Kloasmid;
- Akuutsed või kroonilised maksafunktsiooni häired, mille korral on vajalik katkestada KSK kasutamine kuni maksafunktsiooni markerite normaliseerumiseni.
- Päriliku angioödeemiga naistel võivad eksogeensed östrogeenid indutseerida või ägestada angioödeemi sümptomeid.

Rinnanäärmevähi diagnoosi esinemissagedus on suukaudsete kontratseptiivide kasutajate seas pisut suurem. Kuna rinnanäärmevähi esineb alla 40-aastaste naiste seas harva, siis on lisajuhtude arv võrreldes üldise rinnanäärmevähi riskiga vähene. Põhjuslik seos KSK kasutamisega on teadmata. Lisainfot vt lõigud 4.3 ja 4.4.

Koostoimed

Suukaudsete kontratseptiivide ja teiste ravimite (ensüümide indutseerijad) koostoimete tulemusena võib tekkida tsükliväline verejooks ja/või väheneda rasestumisvastane toime (vt lõik 4.5).

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

Tõsistest kõrvaltoimetest üleannustamisel ei ole teatatud. Üleannustamine võib põhjustada selliseid sümptomeid nagu iiveldus, oksendamine ja, noortel neidudel, kerge vaginaalne veritsus. Antidoot puudub ja ravi on sümptomaatiline.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: Hormonaalsed kontratseptiivid süsteemseks kasutamiseks, gestageenide ja östrogeenide fikseeritud kombinatsioonid
ATC-kood: G03AA10

Etüüülöstradiool/gestodeen 15/60 mikrogrammi puhul on üldine Pearli indeks (rasedused, mis on tekkinud meetodi ebaõnnestumisel + rasedused, mis on tekkinud patsiendi vea tõttu meetodi kasutamisel) 0,24 (95% CI 0,04...0,57).

KSK-de kontratseptiivne toime põhineb mitmete erinevate tegurite koostoimel. Kõige tähtsamateks teguriteks on nende seas ovulatsiooni pärssimine ja endomeetriumi muutused.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Etüüülöstradiool:

Imendumine

Etüüülöstradiool imendub suukaudsel manustamisel kiiresti ja täielikult. Pärast 1,5 mikrogrammi manustamist saavutatakse maksimaalne kontsentratsioon plasmas 30 pikogrammi/ml 1...1,5 tunniga. Etüüülöstradiool läbib ulatuslikult esmase maksapassaaži, mis võib indiviiditi oluliselt erineda. Absoluutne biosaadavus on ligikaudu 45%.

Jaotumine

Etüüülöstradiooli näiv jaotusruumala on 15 l/kg ja seonduvus plasmavalkudega ligikaudu 98%. Etüüülöstradiool indutseerib suguhormoone siduvate globuliinide (*sex-hormone binding globulins*, SHBG) ja kortikoidide siduvate globuliinide (*corticoid-binding globulins*, CBG) sünteesi maksas. Ravi ajal 15 mikrogrammi etüüülöstradiooliga suureneb SHBG kontsentratsioon plasmas väärtuselt 86 nmol/l väärtuseni ligikaudu 200 nmol/l.

Biotransformatsioon

Etüüülöstradiool metaboliseerub täielikult (metaboolne plasma kliirens on ligikaudu 10 ml/min/kg). Moodustunud metaboliidid erituvad uriiniga (40%) ja väljaheitega (60%).

Eritumine

Etüüülöstradiooli eliminatsiooni poolväärtusaeg on ligikaudu 15 tundi. Muutumatul kujul olulist etüüülöstradiool eritumist ei toimu. Etüüülöstradiooli metaboliidid erituvad uriiniga ja sapiga suhtes 4:6.

Püsiv plasmakontsentratsioon

Püsiv plasmakontsentratsioon saabub ravitsükli teises pooles ning etüüülöstradiooli tase seerumis akumuliseerub ligikaudu 1,4...2,1 korda.

Gestodeen:

Imendumine

Gestodeen imendub suukaudsel manustamisel kiiresti ja täielikult. Absoluutne biosaadavus on ligikaudu 100%. Pärast 60 mikrogrammi gestodeeni üksikannuse suukaudset manustamist saabub maksimaalne plasmakontsentratsioon 2 ng/ml ligikaudu 60 minutiga. Kontsentratsioon plasmas sõltub oluliselt SHBG kontsentratsioonist.

Jaotumine

Pärast 60 mikrogrammi üksikannuse suukaudset manustamist on gestodeeni näiv jaotusruumala 1,4 l/kg. 30% seondub plasma albumiiniga ja 50...70% seondub SHBG-ga.

Biotransformatsioon

Gestodeen metaboliseerub ulatuslikult steroidmetaboolset rada pidi. Pärast 60 mikrogrammi üksikannust on metaboolne kliirens ligikaudu 0,8 ml/min/kg. Moodustunud mitteaktiivsed metaboliidid erituvad uriini (60%) ja väljaheitega (40%).

Eritumine

Gestodeeni näiv eliminatsiooni poolväärtusaeg on ligikaudu 13 tundi. Poolväärtusaeg pikeneb 20 tunnini, kui gestodeeni manustatakse koos etüüülöstradiooliga.

Püsiv plasmakontsentratsioon

Pärast mitmekordset manustamist koos etüüülöstradiooliga suureneb kontsentratsioon plasmas ligikaudu 2...4 korda.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Etüüülöstradiool ja gestodeen ei ole genotoksilised. Karstinogeensuse uuringutes ainult

etüüülöstradioliga või kombineeritult erinevate progestageenidega ei ole leitud mingit erilist kartsinogeenset riski naistele, kui ravimit kasutati sihipäraselt kontratseptsiooni näidustusel. Tuleb siiski mainida, et suguhormoonid võivad soodustada teatud hormoonsõltuvate kudede ja tuumorite kasvamist.

Reproduktsioonitoksilisuse uuringutes ainult etüüülöstradioliga või kombinatsioonis progestageenidega ei leitud kõrvaltoimeid inimese viljakusele, loote arengule ega reproduktsioonivõimele, kui ravimit kasutati vastavalt soovitudele.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Toimeaineid sisaldavad tabletid (kollased tabletid):

Tableti sisu:

Laktoosmonohüdraat
Mikrokristalliline tselluloos (E460)
Polakriliinkaalium
Magneesiumstearaat (E572)

Tableti kate:

Polüvinüülalkohol
Titaandioksiid (E171)
(Soja)letsitiin (E322)
Talk
Kollane raudoksiid (E172)
Ksantaankummi (E415)

Platseebotabletid (valged tabletid):

Laktoosmonohüdraat
Povidoon K25 (E1201)
Naatriumtärklisglükolaat (tüüp A)
Kolloidne veevaba ränidioksiid (E551)
Alumiiniumoksiid
Magneesiumstearaat (E572)

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

2 aastat

6.4 Säilitamise eritingimused

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel temperatuuri eritingimusi. Hoida blister välispakendis, valguse eest kaitstult.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Selge kuni veidi matt läbipaistev PVC/PVDC-alumiinium blister.

Pakendi suurused:

1 x 24 kollast tabletti pluss 4 valget tabletti

3 x 24 kollast tabletti pluss 4 valget tabletti
6 x 24 kollast tabletti pluss 4 valget tabletti

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks

Erinõuded puuduvad.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

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

8. MÜÜGILOA NUMBER

782912

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 30.03.2012
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 07.02.2017

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

November 2018