

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Leverette, 0,15 mg/0,03 mg õhukese polümeerikattega tabletid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

21 kollast õhukese polümeerikattega tabletti (toimeaineid sisaldavad tabletid):

0,15 mg levonorgestreeli ja 0,03 mg etüüülöstradioli

INN. *Levonorgestrelum, ethinylestradiolum*

Teadaolevat toimet omav abiaine: Iga tablett sisaldab 84,32 mg laktoosmonohüdraati.

7 valget õhukese polümeerikattega tabletti (platseebotabletid):

Platseebotablett ei sisalda toimeaineid.

Teadaolevat toimet omav abiaine: Iga tablett sisaldab 89,50 mg veevaba laktoosi.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Õhukese polümeerikattega tablett (tablett).

Toimeaineid sisaldavad tabletid: kollased, ümmargused, läbimõõduga 6 mm ja paksusega veidi vähem kui 4 mm.

Platseebotabletid: valged, ümmargused, läbimõõduga 6 mm ja paksusega ligikaudu 3...4 mm.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Raseduse vältimine.

Leverette 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

Manustamisviis

Suukaudne

Annustamine

Kuidas Leverette't võtta

Tablette tuleb võtta iga päev ligikaudu samal kellaajal, vajadusel koos vähesese vedelikuga, vastavalt blisterribal näidatud järjekorrale. 28 järjestikuse päeva jooksul võetakse iga päev üks tablett. Iga järgneva pakendiga alustatakse pärast 7-päevast platseebotablettide võtmise perioodi, mille jooksul esineb tavaliselt menstruaatsioonilaadne vereeritus. See algab tavaliselt 2...3. päeval pärast viimase toimeainega tableti võtmist ning ei pruugi lõppeda enne järgmisest pakendist tablettide võtmise alustamist.

Kuidas alustada Leverette võtmist

- Ei ole eelnevalt [eelmisel kuul] hormonaalset kontratseptsiooni kasutatud

Tablettide võtmist alustatakse naise normaalse menstruaaltsükli esimesel päeval (naise esimesel menstruaalverejooksu päeval).

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

Eelistatult tuleb Leverette võtmist alustada eelnevalt kasutatud KSK viimase toimeainet sisaldava tableti (viimane tablett, mis sisaldab toimeainet) võtmisele järgneval päeval, kuid hiljemalt eelneva KSK tabletivaba perioodi või platseebotablettide järgsel päeval. Tuperõngalt või transdermaalselt plaastrilt üleminekul tuleb Leverette'ga alustada eelistatult selle eemaldamise päeval, kuid hiljemalt päeval, mil pidi toimuma järgmine paigaldamine.

- Üleminek progesterooni monoterapia meetodilt (ainult progesterooni sisaldavad pillid, implantaat, süste) või progesterooni vabastavalt emakasiseselt vahendilt (ESV)

Naine võib ainult progesterooni sisaldavatel pillidel ümber lülituda suvalisel päeval (implantaadi või emakasisese süsteemi kasutamisel selle eemaldamise päeval; süstitava preparaadi kasutamisel päeval, mil peaks tehtama järgmine süst), kuid kõigil neil juhtudel tuleb talle soovitada kasutada esimesel 7-l tabletivõtmise päeval lisaks barjäärimeetodit.

- Pärast esimese trimestri aborti

Naine võib alustada koheselt. Sel juhul ei ole vajadust täiendavate rasestumisvastaste meetodite järele.

- Pärast sünnitust või teise trimestri aborti

Naisel tuleb soovitada alustada 21...28. päeval pärast sünnitust või teisel trimestril tehtud aborti. Kui alustatakse hiljem, peab naisele soovitama kasutada lisaks barjäärimeetodit esimesel 7-l tabletivõtmise päeval. Kui seksuaalvahekord on siiski eelnevalt toimunud, tuleb enne KSK kasutamise alustamist välistada rasedus või oodata ära esimene menstruatsioon.

Imetamise kohta vt lõik 4.6.

Juhised võtmata jäänud tablettide korral

Kui tablett jäi võtmata blisterriba viimaselt realt, siis need on platseebotabletid ja see ei oma tähtsust. Siiski tuleb võtmata jäänud tabletid ära visata, et mitte tahtmatult pikendada platseebotablettide võtmise perioodi.

Järgnevad soovitusel kehtivad üksnes aktiivsete tablettide unustamisel (blistri 1. kuni 3. rida):

Kui tableti võtmine hilines **vähem kui 12 tundi**, on rasestumisvastane toime säilinud. Naine peab võtma tableti niipea kui see talle meenub ja järgmised tabletid tuleb võtta tavapärasel aegadel.

Kui tableti võtmine hilines **rohkem kui 12 tundi**, võib rasestumisvastane toime olla nõrgenenud. Vahelejäänud tablettide korral on vaja järgida kahte põhireeglit:

1. Tablettide võtmises ei tohi kunagi tekkida pikemat pausi kui 7 päeva.
2. Hüpotaalamus-hüpopüüis-munasarja telje adekvaatseks pärssimiseks on vajalik võtta tablette 7 päeva järjest.

Sellest lähtudes võib anda igapäeva praktikas järgnevat nõu:

- 1. nädal

Naine peab võtma viimase võtmatajäänud tableti niipea, kui see talle meenub, isegi kui see tähendab, et samaaegselt tuleb võtta kaks tabletti. Seejärel tuleb tablettide võtmist jätkata tavalisel ajal. Järgneva 7 päeva jooksul tuleb rasedusest hoidumiseks kasutada ka lisameetodit (nt kondoom). Juhul kui eelnenud 7 päeva jooksul leidis aset seksuaalvahekord, tuleb arvestada võimaliku rasedusega. Mida rohkem tablette on võtmata jäänud ning mida lähemale jääb see tabletivabale perioodile, seda suurem on rasestumise risk.

- 2. nädal

Naine peab võtma viimase võtmatajäänud tableti niipea, kui see talle meenub, isegi kui see tähendab, et samaaegselt tuleb võtta kaks tabletti. Seejärel tuleb jätkata tablettide võtmist tavapärasel ajal. Kui naine on enne võtmatajäänud tabletti 7 päeva jooksul korralikult tablette võtnud, puudub vajadus täiendavate rasestumisvastaste meetodite rakendamiseks. Kui aga võtmata on jäänud rohkem kui 1 tablett, tuleb naisele soovitada lisavahendeid raseduse vältimiseks järgneva 7 päeva jooksul.

- 3. nädal

Rasestumisvastase kaitse languse risk on seotud läheneva platseebotableti intervalliga. Tabletivõtmise graafikut kohandades on võimalik siiski säilitada rasestumisvastane kaitse. Valides ühe kahest järgnevalt kirjeldatud võimalusest ning eeldusel, et enne tableti unustamist võttis naine 7 päeva jooksul kõik tabletid korrektselt, puudub vajadus rakendada kontratseptsiooniks lisakaitsevahendeid. Kui see ei ole nii, tuleb naisele soovitada esimest võimalust neist kahest ning ta peab kasutama lisaks kaitsevahendeid järgmise 7 päeva jooksul:

1. Naine peab võtma viimase võtmatajäänud tableti niipea, kui see talle meenub, isegi kui see tähendab, et ta peab võtma kaks tabletti korraga. Seejärel tuleb jätkata tablettide võtmist tavapärasel ajal. Pakendi viimase rea 7 tabletti (platseebotabletid) tuleb ära visata. Järgmise blisterpakendiga alustatakse kohe pärast käesoleva blisterpakendi lõpetamist, st ilma pausita kahe pakendi vahel. Naisel ei teki tõenäoliselt ärajätuveritsust enne kui teise pakendi lõpus, kuid tal võib esineda määriat vereeritust tabletivõtmise päevadel.

2. Naisele võib soovitada ka võimalust lõpetada käesolevast blisterpakendist aktiivsete tablettide võtmine. Selle asemel võib ta alustada tablettide võtmist viimasest reast (platseebotabletid), võttes neid kokku seitse päeva, sh vahelejäänud tabletid, ning seejärel jätkata järgmise blisterpakendiga.

Kui naine on unustanud võtmata mitu tabletti ja seejärel ei tekkinud esimesel normaalsel platseebotableti perioodil vereeritust, tuleb arvestada võimaliku rasedusega.

Soovitus seedetrakti häirete korral

Raskekujuliste seedetrakti häirete korral (nt oksendamine või kõhulahtisus) ei pruugi imendumine olla täielik ning tuleb rakendada täiendavaid kontratseptsioonimeetodeid.

Kui oksendamine toimus 3...4 tunni jooksul pärast tableti võtmist, tuleb võtta uus (asendus-)tablett nii kiiresti kui võimalik. Uus tablett tuleb võimalusel võtta 12 tunni jooksul alates tavapärasest tabletivõtmise ajast. Kui möödunud on rohkem kui 12 tundi, tuleb rakendada sama skeemi kui võtmatajäänud tableti puhul (vt lõik 4.2 „Juhised võtmata jäänud tablettide korral“). Kui naine ei soovi muuta senist tabletivõtmise graafikut, tuleb võtta lisatablett(id) teisest blisterpakendist..

Kuidas menstruaatsioonilaadset vereeritust edasi lükata

Tsükli pikendamiseks tuleb tabletivaba periood ära jätta ning alustada uue Leverette blisterpakendiga kohe pärast eelmise lõpetamist. Tsükli võib pikendada vastavalt soovile kuni teise pakendi lõppemiseni. Tsükli pikendamisega seoses võib tablettide võtmise ajal esineda määriat vereeritus või läbimurde verejooks..Pärast platseebotablettide faasi jätkatakse Leverette regulaarset võtmist.

Kui soovitakse menstruaatsioonilaadse vereerituse algust nihutada mõnele teisele nädalapäevale kui käesoleva skeemi puhul, võib naisele soovitada lühendada eesolevat tabletivaba perioodi nii mitu päeva kui soovitakse. Mida lühemaks jääb tabletivaba periood, seda väiksem on menstruaatsioonilaadse vereerituse esinemise võimalus ning seda suurem on läbimurde verejooksu ja määriat vereerituse võimalus teise pakendi kasutamise ajal (sarnaselt tsükli pikendamisele).

Lisateave patsientide erirühmade kohta

Lapsed ja noorukid

Leverette on näidustatud kasutamiseks vaid pärast menarhet.

Eakad

Ei kohandata. Leverette ei ole näidustatud menopausi järgselt.

Maksakahjustusega patsiendid

Raske maksahaigusega naistele on Leverette vastunäidustatud (vt lõik 4.3).

Neerukahjustusega patsiendid

Neerupuudulikkusega patsientidel ei ole spetsiifilisi uuringuid läbi viidud. Saadaolevad andmed ei anna sellel patsiendirühmal põhjust ravi muutmiseks.

4.3 Vastunäidustused

Kombineeritud hormonaalseid kontratseptiive (KHK) ei tohi kasutada järgmiste seisundite esinemisel. Kui mõni neist seisunditest peaks esimest korda ilmema KHK kasutamise ajal, tuleb ravimi kasutamine 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
 - o Arteriaalne trombemboolia - käesolev või anamneesis (nt müokardiinfarkt) või selle eelne seisund (nt stenokardia).
 - o Tserebrovaskulaarne haigus – insult praegu või anamneesis või selle eelne seisund (nt mööduv isheemiline atakk).
 - o Teadaolev pärilik või omandatud eelsoodumus arteriaalse trombemboolia tekkeks, nt hüperhomotsüsteineemia ja fosfolipiidivastased antikehad (kardioliipiinivastased antikehad, luupusantikoagulant).
 - o Varem esinenud koldeliste neuroloogiliste sümptomitega migreen.
 - o Kõrge risk arteriaalse trombemboolia tekkeks mitme riskifaktori esinemise tõttu (vt lõik 4.4) või kui esineb üks tõsine riskifaktor, näiteks:
 - vaskulaarsete sümptomitega suhkurtõbi;
 - raske hüpertensioon;
 - raske düslipoproteineemia.
- Raske maksahaigus praegu või selle esinemine anamneesis, kuni maksafunktsiooni näitajad ei ole normaliseerunud.
- Maksakasvaja praegu või selle esinemine anamneesis (hea- või pahaloomuline).
- Teadaolev või kahtlustatav suguhormoonsõltuv (nt suguelundite või rinnanäärmete) pahaloomuline kasvaja.
- Diagnoosimata vaginaalne verejooks.
- Ülitundlikkus toimeainete levonorgestreeli või etüüülöstradioli või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainetes suhtes.
- Leverette on vastunäidustatud samaaegse ravi korral ombitasviiri/ paritapreviiri/ ritonaviiri, dasabuviiri, glekapreviiri/pibrentasviiri ja sofosbuviiri/velpatasviiri/voksilapreviiri sisaldavate ravimitega (vt lõigud 4.4 ja 4.5).

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Hoiatused

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

- Teadaoleva või kahtlustatava VTE või ATE korral tuleb KHK-de kasutamine lõpetada. Antikoagulantravi (kumariinid) teratogeense toime tõttu tuleb antikoagulantravi alustamisel kasutada mõnda teist usaldusväärset rasestumisvastast meetodit.
- Vereringe häired.

Venoosse trombemboolia (VTE) risk

Mis tahes kombineeritud hormonaalse kontratseptiivi (KHK) kasutamine suurendab venoosse trombemboolia (VTE) tekkeriski võrreldes mittekasutamisega. **Ravimid, mis sisaldavad levonorgestreeli, nt Leverette, norgestimaati või noretisterooni on madalaima VTE tekkeriskiga. Otsus Leverette kasutamise kohta tuleb teha alles pärast naisega nõu pidamist, veendumaks, et ta mõistab Leverette 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.

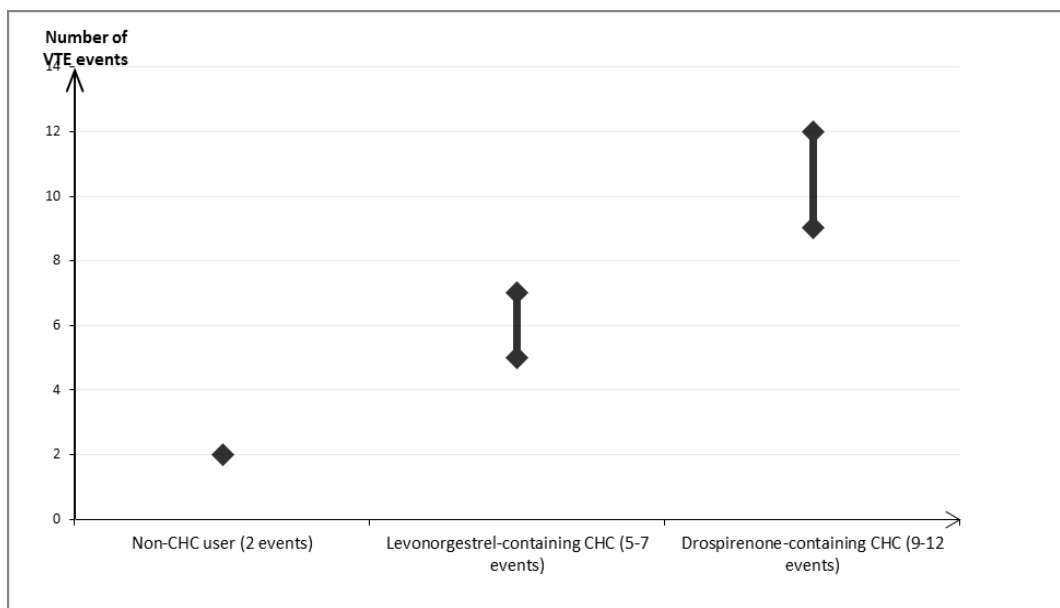
Hinnanguliselt tekib 10 000-st naisest, kes kasutavad levonorgestreeli sisaldavat KHK-d ligikaudu kuuel¹ VTE ühe aasta jooksul.

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

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

¹ Need juhud määratleti epidemioloogilise uuringu kõikide andmete alusel, kasutades erinevate ravimite suhtelisi riske võrrelduna levonorgestreeli sisaldavate KHK-dega. Levonorgestreeli sisaldavate KHK-de kasutajate suhteline risk 10 000 naiseaasta kohta on vahemikus 5...7 võrrelduna näitajaga ligikaudu 2,3...3,6 mittekasutajatel.

VTE juhtude arv 10 000 naise kohta ühes aastas



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

VTE riskifaktorid

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

Leverette on vastunäidustatud, kui naisel on mitu riskifaktorit, mille tõttu on risk venoosse tromboosi tekkeks kõrge (vt lõik 4.3). Kui naisel on riskifaktoreid rohkem kui üks, võib riski suurenemine olla suurem kui üksikute riskifaktorite summa. Sellisel juhul tuleb arvestada naise VTE koguriskiga. Kui ravimi kasu/riski suhet peetakse negatiivseks, ei tohi KHK-d määrata (vt lõik 4.3).

Tabel: VTE riskifaktorid

Riskifaktor	Märkus
Rasvumine (kehamassiindeks üle 30 kg/m ²)	KMI tõusuga suureneb risk märkimisväärselt. Eriti oluline on seda arvestada juhul, kui esineb ka teisi riskifaktoreid.
Pikaajaline liikumatus, suurem kirurgiline protseduur, mis tahes jalgade või vaagnapiirkonna operatsioon, neurokirurgia või ulatuslik trauma Märkus: ajutine liikumatus, sh lennureis kestusega üle 4 tunni, võib samuti olla VTE riskifaktoriks, eriti naistel, kellel esineb ka teisi riskifaktoreid	Nendel juhtudel on soovitatav pilli kasutamine katkestada (plaanilise kirurgilise protseduuri korral vähemalt neli nädalat varem) ja mitte taasalustada enne, kui täielikust liikumisvõime taastumisest on möödunud kaks nädalat. Soovimatu raseduse vältimiseks tuleb kasutada muud rasestumisvastast vahendit. Kui Leverette 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 põetikuline soolehaigus (Crohni tõbi või haavandiline koliit) ja sirprakuline aneemia.
Vanuse tõus	Eriti üle 35 aasta

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

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

VTE sümptomid (süvaveenitromboos ja kopsuemboolia)

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

Süvaveenitromboosi sümptomid võivad olla:

- ühepoolne jala ja/või jalalaba paistetus või paistetus piki jalaveeni;
- valu või tundlikkus jalas, mis võib tunda anda ainult seistes või kõndides;
- haige jala kõrgem temperatuur, 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). Leverette on vastunäidustatud, kui naisel on üks tõsine või mitu ATE riskifaktorit, mille tõttu on tal kõrge risk arteriaalse tromboosi tekkeks (vt lõik 4.3). Kui naisel on riskifaktoreid rohkem kui üks, võib riski suurenemine olla suurem, kui üksikute riskifaktorite summa. Sellisel juhul tuleb arvestada ATE koguriski naisele. Kui ravimi kasu/riski suhet peetakse negatiivseks, ei tohi KHK-d määrata (vt lõik 4.3).

Tabel: ATE riskifaktorid

Riskifaktor	Märkus
Vanuse tõus	Eriti üle 35 aasta
Suitsetamine	Naistel tuleb soovitada mitte suitsetada, kui nad soovivad kasutada KHK-d. Üle 35-aastastel naistel, kes jätkavad suitsetamist, tuleb tungival soovitada kasutada mõnda teist rasestumisvastast meetodit.
Hüpertensioon	
Rasvumine (kehamassiindeks üle 30 kg/m ²)	KMI tõusuga suureneb risk märkimisväärselt. Eriti oluline naistel, kellel esineb ka teisi riskifaktoreid.
Esinemine perekonnas (arteriaalne trombemboolia õdedel/vendadel või vanematel, eriti just suhteliselt noores eas, nt enne 50. eluaastat)	Päriliku eelsoodumuse kahtluse korral tuleb enne mis tahes KHK määramise otsust saata naine eriarsti konsultatsioonile.
Migreen	Migreeni esinemissageduse või raskusastme suurenemine (mis võib olla tserebrovaskulaarse häire varajaseks sümptomiks) KHK kasutamise ajal võib olla ravimi kasutamise kohese katkestamise põhjuseks.
Teised vaskulaarsete häiretega seotud haigusseisundid	Suhkurtõbi, hüperhomotsüsteineemia, südameklapi kahjustus ja kodade virvendus, düslipoproteineemia ja süsteemne erütematoosluupus.

ATE sümptomid

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

Tserebrovaskulaarse haiguse sümptomid võivad olla:

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

Ajutised sümptomid viitavad mööduvale isheemilisele atakile (*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.

Kasvajad

Mõnedes epidemioloogilistes uuringutes on teatatud emakakaelavähi riski suurenemisest KSK-de pikaajalistel kasutajatel, kuid siiani on selgusetu, millisel määral mõjutavad seda kaasuvad tegurid, nagu seksuaalkäitumine ja inimese papilloomiviirus (*human papilloma virus*, HPV).

54 epidemioloogilise uuringu metaanalüüsil leiti, et kombineeritud suukaudseid pille 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-sid kasutanute seas on väike, võrreldes rinnanäärmevähi üldise riskiga. Need uuringud ei tõesta põhjuslikku seost.

Täheldatud riski suurenemise põhjuseks võib olla rinnanäärmevähi varasem diagnoosimine KSK-de kasutajatel, KSK-de 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 kasvajad põhjustanud eluohtlikke kõhuõõnesiseid verejookse. Kui KSK-sid kasutaval naisel esineb tugev valu ülakõhus, maksa suurenemine või kõhuõõnesise verejooksu nähud, tuleb diferentsiaaldiagnostikas arvestada võimaliku maksakasvajaga.

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 etinüülöstradioli sisaldavaid ravimeid, nt kombineeritud hormonaalsed kontratseptiivid (KHK-d). ALAT-i taseme tõusu on täheldatud ka glekapreviiri/pibrentasviiri ja sofosbuviiri/velpatasviiri/voksilapreviiri sisaldavate C-hepatiidi viirusinfektsiooni ravimite kasutamisel (vt lõigud 4.3 ja 4.5).

Muud seisundid

Hüpertriglütserideemiaga 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. Vaid harvadel juhtudel on KSK-de kasutamise kohene lõpetamine õigustatud. Kui KSK-de kasutamise ajal varasema hüpertensiooniga patsiendil tekib siiski püsiv kliinilise tähtsusega hüpertensioon või oluline vererõhu tõus, mis ei allu piisavalt hüpertensioonivastasele ravile, tuleb KSK-de kasutamine lõpetada. 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 kuulmiskadu.

Eksogeensed östrogeenid võivad esile kutsuda või süvendada päriliku ja omandatud angioödeemi sümptomeid.

Ägedad või kroonilised maksafunktsiooni häired võivad vajada KSK-de kasutamise katkestamist kuni maksafunktsiooni näitajate normaliseerumiseni. KSK-de kasutamine tuleb lõpetada, kui kordub varasema raseduse ajal või suguhormoonide kasutamisel esinenud kolestaatiline ikterus ja/või kolestaasiga seotud kihelus.

Kuigi KSK-d võivad omada toimet perifeersele insuliiniresistentsusele ja glükoositaluvusele, puuduvad tõendid raviskeemi muutmise vajadusest väikeseannuselisi KSK-sid (sisaldavad < 0,05 mikrogrammi etüüülöstradioli) kasutataval diabeetikutel. Siiski tuleb KSK-sid võtvaid diabeediga naisi hoolikalt jälgida, eriti KSK-de kasutamise algfaasis.

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

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

Hormonaalsete rasestumisvastaste vahendite teadaolevad kõrvaltoimed on meeleolu langus 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.

Meditsiiniline läbivaatus/konsultatsioon

Enne Leverette esmakordset kasutamist või ravi taasalustamist tuleb koguda täielik meditsiiniline anamnees (sh perekonnaanamnees) ja välistada rasedus. Tuleb mõõta vererõhku ja teostada füüsiline läbivaatus, juhindudes vastunäidustustest (vt lõik 4.3) ja hoiatustest (vt lõik 4.4). Oluline on juhtida naise tähelepanu venoosse ja arteriaalse tromboosiga seotud teabele, sh Leverette riskile võrreldes teiste KHK-dega, VTE ja ATE sümptomitele, teadaolevatele riskifaktoritele ja sellele, mida teha tromboosikahtluse korral.

Naisele tuleb samuti rõhutada, et ta loeks tähelepanelikult pakendi infolehte ning järgiks selles antud soovitusi. Edasiste perioodiliste kontrolluuringute sagedus ja olemus peab põhinema kehtival kliinilise praktika juhistel ning olema kohandatud individuaalselt igale naisele.

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

Efektiivsuse vähenemine

Leverette kombineeritud suukaudsete pillide efektiivsus võib väheneda:

- kui tablett jääb võtmata (vt lõik 4.2)
- seedetrakti häirete korral (vt lõik 4.2)
- kui samaaegselt võetakse teatud ravimeid (vt lõik 4.5).

Tsüklikontrolli vähenemine

Kõigi KSK-de kasutamisel võib esineda ebaregulaarset veritsust (määrimist või läbimurdeveritsust), eriti esimestel kasutamise kuudel. 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 küreetaži.

Mõnedel naistel ei pruugi tekkida platseebotablettide võtmise ajal ärajätuveritsust. Kui KSK-sid on võetud vastavalt lõigus 4.2 toodud juhistele, 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.

See ravimpreparaat sisaldab laktoosi. Harvaesineva päriliku galaktoositalumatuse, laktaasi defitsiidi või glükoosi-galaktoosi malabsorptsiooniga patsiendid ei tohi seda ravimit võtta.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Märkus: võimalike koostoimete identifitseerimiseks lugege samaaegselt kasutatavate ravimite omaduste kokkuvõtteid.

Farmakodünaamilised koostoimed

Samaaegne kasutamine koos ombitasviiri/paritapreviiri/ritonaviiri ja dasabuviiri (koos ribaviriiniga või ilma), glekapreviiri/pibrentasviiri ja sofosbuviiri/velpatasviiri/voksilapreviiri sisaldavate ravimitega võib suurendada ALAT-i taseme tõusu riski (vt lõigud 4.3 ja 4.4). Seetõttu peavad Leverette kasutajad enne ravi alustamist nende ravimitega üle minema alternatiivsele kontratseptsiooni meetodile (nt ainult progesterooni sisaldavad kontratseptiivid või mittehormonaalsed vahendid). Leverette võtmist võib taas alustada, kui nende ravimite kasutamisest on möödunud kaks nädalat.

- Teiste ravimite mõju Leverette'le

Võimalikud on koostoimed maksaensüüme indutseerivate ravimitega, mis võivad põhjustada suguhormoonide kliirensi kiirenemist, mis võivad mõjutada kontratseptiivset toimet ja/või põhjustada läbimurdeveritsust ning/või rasestumisvastase toime ebaõnnestumist.

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. Kirjanduse andmetel on täheldatud järgmisi koostoimeid.

KSK-de kliirensit suurendavad ained (ensüümide induktsiooni tagajärjel väheneb KSK-de efektiivsus).

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

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 plasmakontsentratsioone. 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-nukleosiidset pöördtranskriptaasi inhibiitoreid võtval naisel kasutada lisaks barjäärimeetodit.

KSK-de kliirensit vähendavad ained (ensüümide inhibiitorid):

Ensüümide inhibiitorite kasutamisel esinevate võimalike koostoimete kliiniline tähtsus on teadmata.

CYP3A4 tugevate inhibiitorite samaaegne manustamine võib suurendada östrogeeni või progestiini või nende mõlema plasmakontsentratsioone.

Manustatuna koos 0,035 mg etüüülöstradiooli sisaldava kombineeritud hormonaalse kontratseptiiviga, suurendas etorikoksiibi (annuses 60...120 mg ööpäevas) etüüülöstradiooli plasmakontsentratsiooni vastavalt 1,4...1,6 korda.

- Leverette mõju teistele ravimitele

Suukaudsed kontratseptiivid võivad mõjutada teatud teiste toimeainete metabolismi. Ravimi kontsentratsioonid plasmas ja kudedes võivad vastavalt kas suureneda (nt tsüklosporiin) või väheneda (nt lamotrigiin).

Kliinilised andmed viitavad, et etüüülöstradiool inhibeerib CYP1A2 substraatide kliirensit, põhjustades nende plasmatasemetes nõrka (nt teofülliin) või mõõdukat (nt tisanidiin) tõusu.

- Laboratoorsed analüüsid

Kontratseptiivsete steroidide kasutamine võib mõjutada teatud laboratoorsete analüüsides tulemusi, sh maksa, kilpnäärme, neerupealiste ja neerufunktsiooni biokeemilisi parameetreid, (transport)valkude (nt kortikosteroidide siduv globuliin ja lipiidide/lipoproteiinide fraktsioonid) plasmaväärtusi, süsivesikute metabolismi ning koagulatsiooni ja fibrinolüüsi parameetreid. Muutused jäävad üldiselt laboratoorsete normiväärtuste piiridesse.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Leverette ei ole raseduse ajal näidustatud.

Kui naine rasestub Leverette kasutamise ajal, tuleb edasine pillide võtmine otsekohe lõpetada. Siiski ei ole enamus epidemioloogilistest uuringutest näidanud, et enne rasedust KHK-sid kasutanud naiste puhul esineks suurem vastsündinu sünnidefektide risk ja rasestumisvastaste pillide tahtmatul manustamisel raseduse varajases faasis ei ole täheldatud teratogeenseid toimeid. Sünnitusjärgsel perioodil tuleb arvesse võtta suurenenud VTE riski, kui taas alustatakse Leverette kasutamist (vt lõigud 4.2 ja 4.4).

Imetamine

Rasestumisvastased pillid võivad mõjutada laktatsiooni, kuna võivad vähendada rinnapiima hulka ning muuta selle koostist. Seega ei tohiks üldjuhul kombineeritud suukaudsete pillide kasutamist soovitada enne, kui laps on täielikult rinnapiimast võõrutatud. Väikesed kogused kontratseptiivseid steroide ja/või nende metaboliite võivad erituda rinnapiima. Need kogused võivad mõjutada last.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Leverette ei mõjuta või mõjutab ebaoluliselt autojuhtimise ja masinate käsitsemise võimet.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofüüli kokkuvõte

Leverette kõige sagedamini teatatud kõrvaltoimeteks on iiveldus, kõhuvalu, kehakaalu tõus, peavalu, masendus, meeleolu muutused, rindade valulikkus ja tundlikkus. Need kõrvaltoimed ilmnevad ≥ 1 % kuni ≤ 10 % kasutajatest.

Tõsised kõrvaltoimed on arteriaalne trombemboolia ja venoosne trombemboolia.

Kõrvaltoimed on toodud tabelina

Etüüülöstradiooli/levonorgestreeli sisaldavate kombineeritud suukaudsete kontratseptiivide kasutamisel on esinenud järgmisi kõrvaltoimeid:

Organsüsteem	Sage ($\geq 1/100$ kuni < 1/10)	Aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni < 1/100)	Harv ($\geq 1/10\ 000$ kuni < 1/1000)
Silma kahjustused			Kontaktläätsede talumatus
Seedetrakti häired	Iiveldus Kõhuvalu	Oksendamine Kõhulahtisus	
Immuunsüsteemi häired			Ülitundlikkus
Uuringud	Kehakaalu suurenemine		Kehakaalu vähenemine
Ainevahetus- ja toitumishäired		Vedelikupeetus	
Närvisüsteemi häired	Peavalu	Migreen	
Vaskulaarsed häired			Venoosne trombemboolia (VTE) Arteriaalne trombemboolia (ATE)
Psühhiaatrilised häired	Masendus Meeleolu muutused	Libiido langus	Libiido suurenemine
Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired	Rindade hellus Valu rindades	Rindade suurenemine	Eritis rinnast Tupevoolus
Naha ja nahaaluskoehäired		Lööve Urtikaaria	Nodoosne erüteem Multiformne erüteem

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

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

Allpool on loetletud väga harva esinemissageduse või hilise sümptomite algusega kõrvaltoimed, mida loetakse seotuks kombineeritud suukaudsete kontratseptiivide grupiga (vt ka lõigud 4.3 ja 4.4):

Kasvajad

- Suukaudsete rasestumisvastaste ravimite kasutajate seas diagnoositakse rinnavähki veidi sagedamini.
- Kuivõrd rinnavähki esineb alla 40-aastastel naistel harva, on rinnavähi lisajuhtude arv väike, võrreldes rinnavähi üldise riskiga. Põhjuslik seos KHK-de kasutamisega ei ole teada. Lisateabe saamiseks vt lõigud 4.3 ja 4.4.
- Maksakasvajad (hea- ja pahaloolumulised).

Muud seisundid

- Suurem pankreatiidioht naistel, kellel on hüpertriglytserideemia.
- Hüpertensioon.
- Järgnevate seisundite ilmnemine või ägenemine, kuid tõendus seose kohta KHK-de kasutamisega ei ole lõplik: kolestaasiga seotud ikterus ja/või kihelus; sapikivid; porfüüria; süsteemne erütematoosne luupus; hemolüütilis-ureemiline sündroom; Sydenhami korea; rasedusherpes; otoskleroosiga seotud kuulmise kadumine.
- Eksogeensed östrogeenid võivad esile kutsuda või süvendada päriliku ja omandatud angioödeemi sümptomeid.
- Maksafunktsiooni häired.
- Muutused glükoositaluvuses või mõju perifeerse insuliini resistentsusele.
- Crohn'i tõbi, haavandiline koliit.
- Kloasmid.

Koostoimed

Suukaudsete kontratseptiivide ja teiste ravimite (ensüümide indutseerijad) koostoimete tulemusel võib tekkida tsükliväline verejooks ja/või rasestumisvastase toime vähenemine (vt lõik 4.5).

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

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

4.9 Üleannustamine

Puuduvad teated tõsistest kõrvaltoimetest üleannustamise tagajärjel. Kombineeritud suukaudsete kontratseptiivide üleannustamise võimalikeks sümptomiteks on iiveldus, oksendamine ja noortel tüdrukutel vähene vaginaalne vereeritus. Antidooti ei ole. Ravi on sümptomaatiline.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: gestageenide ja östrogeenide fikseeritud kombinatsioonid, ATC-kood: G03AA07

Üldine Pearl'i indeks (meetodi viga + patsiendi viga): 0,59 (ülemine kahepoolne 95% usalduspiir: 0,85).

KSK-de rasestumisvastane toime põhineb erinevate tegurite koostoimel. Kõige tähtsamad on ovulatsiooni pärssimine ja muutused emakakaela sekreedis.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Etüüülöstradiool

Imendumine

Suukaudselt manustatud etüüülöstradiool imendub kiiresti ja täielikult. Maksimaalne tase plasmas, ligikaudu 100 pikogrammi/ml, saabub 1...1,5 tunni jooksul pärast 30 mikrogrammi etüüülöstradiooli manustamist. Imendumise ja esmase maksapassaaži metabolismi käigus toimub etüüülöstradiooli laialdane metabolism, mille tulemusel on keskmine suukaudne biosaadavus ligikaudu 40...60% (interindividuaalsed erinevused).

Jaotumine

Etüüülöstradiool seondub suurel määral (ligikaudu 98%), kuid mittespetsiifiliselt seerumi albumiinile ning suurendab seerumis suguhormoone siduva valgu (*sex hormone binding globulin*, SHBG) kontsentratsiooni. Etüüülöstradiooli absoluutne jaotusmaht on 5 l/kg.

Biotransformatsioon

Etüüülöstradiool metaboliseeritakse täielikult (metaboolne plasmakliirens on 5 ml/min/kg). Moodustunud metaboliidid eritatakse uriini (40 %) ja sapi/roojaga (60 %).

Etüüülöstradiool on CYP2C19, CYP1A1 ja CYP1A2 pöördinhibiitor *in vitro* ja samuti CYP3A4/5, CYP2C8 ja CYP2J2 toimetehhanismipõhine inhibiitor.

Eritumine

Etüüülöstradiooli tasemed seerumis vähenevad kahefaasiliselt, poolväärtusaegadega vastavalt ligikaudu 1...2 tundi ja 20 tundi. Etüüülöstradiool ei eritu muutumatul kujul. Selle metaboliidid erituvad uriiniga ja sapiga vahekorras 4:6. Eliminatsioon toimub ligikaudu 1 päeva jooksul.

Tasakaaluseisund

150 mikrogrammi levonorgestreeli ja 30 mikrogrammi etinüülöstradioli sisaldavate tablettide pideva kasutamise järel tõuseb etinüülöstradioli kontsentratsioon seerumis ligikaudu 40%. Tulenevalt seerumi kliirensi terminalse faasi erinevatest poolväärtusaegadest ning üks kord ööpäevas manustamisskeemist saavutatakse tasakaaluseisund ligikaudu 5-päevase ravi järel.

Levonorgestreel

Imendumine

Suukaudselt manustatud levonorgestreel imendub kiiresti ja täielikult. Maksimaalne levonorgestreeli tase seerumis, ligikaudu 3...4 nanogrammi/ml, saabub ligikaudu 1 tund pärast 150 mg levonorgestreeli võtmist. Levonorgestreeli biosaadavus pärast suukaudset manustamist on peaaegu 100%.

Jaotumine

Levonorgestreel seondub seerumi albumiinile ja suguhormoone siduvale globuliinile (SHBG). Vaid 1,5% ravimi üldkontsentratsioonist seerumis esineb vaba steroidina, ligikaudu 65% on spetsiifiliselt seondunud SHBG-le ja ligikaudu 35% on mittespetsiifiliselt seondunud albumiinidele.

Etinüülöstradioli poolt põhjustatud SHBG kontsentratsiooni tõus mõjutab levonorgestreeli suhtelist jaotumist erinevatesse proteiinifraktsioonidesse. Proteiinidega seondumise indutseerimine põhjustab SHBG-le seondunud fraktsiooni suurenemist ja albumiinile seondunud fraktsiooni vähenemist.

Biotransformatsioon

Levonorgestreel (LNG) metaboliseerub ulatuslikult. Tähtsaimad metaboolsed rajad on Δ 4-3-oksürühma redutseerimine ja hüdroksüülimine positsioonides 2 α , 1 β ja 16 β , millele järgneb konjugeerimine.

Hiljem osaleb LNG oksüdatiivses metabolismis CYP3A4, kuid *in vitro* andmed viitavad, et see metaboolne rada on redutseerimisest ja konjugeerimisest vähem olulisem.

Seerumi kliirens on ligikaudu 1,3...1,6 ml/min/kg.

Eritumine

Levonorgestreeli tasemed seerumis vähenevad kahefaasiliselt. Terminalsele faasile on iseloomulikud poolväärtusajad kestustega ligikaudu 1 tund ja 20 tundi. Levonorgestreel metaboliseerub enne eritumist. Metaboliitide vahetamine uriinis/sapis (väljaheites) on ligikaudu 1:1. Metaboliitide eliminatsiooni poolväärtusaeg on ligikaudu 1 ööpäev.

Tasakaaluseisund

Leverette tablettide pideva võtmise järel suureneb levonorgestreeli tase seerumis ligikaudu neljakordselt, saavutades tasakaaluseisundi ravitsükli teiseks pooleks. Levonorgestreeli farmakokineetikat mõjutab SHBG tase seerumis, mis suureneb 1,7 korda pärast östradioli sisaldavate kombineeritud suukaudsete kontratseptiivide igapäevast võtmist. See toime viib kliirensi kiiruse vähenemisele, mis on tasakaaluseisundis ligikaudu 0,7 ml/min/kg.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Etinüülöstradioli ja levonorgestreeli üldise toksilisuse, genotoksilisuse ja kartsinogeensuse ning reproduktsioonitoksilisuse mittekliinilised uuringud ei ole näidanud teisi toimeid kui need, mida saab põhjendada etinüülöstradioli ja levonorgestreeli teadaoleva hormonaalse profiiliga. Siiski tuleb mees mees pidada, et suguhormoonid võivad soodustada teatud hormoonsõltuvate kudede ja tuumorite kasvamist.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Õhukese polümeerikattega toimeaineid sisaldavad tabletid (kollased)

Tableti sisu:

Laktoosmonohüdraat

Povidoon K30

Krospovidoon tüüp A
Magneesiumstearaat
Tableti kate:
Osaliselt hüdrolüüsitud polüvinüülalkohol,
Titaandioksiid (E171)
Makrogool (3350)
Talk (E553b)
Kollane raudoksiid (E172).

Õhukese polümeerikattega platsebotabletid (valged)

Tableti sisu:
Veevaba laktoos
Povidoon K30
Magneesiumstearaat
Tableti kate:
Osaliselt hüdrolüüsitud polüvinüülalkohol
Titaandioksiid (E171)
Makrogool (3350)
Talk (E553b)

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

2 aastat

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida temperatuuril kuni 30°C.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Blistrid, mis koosnevad PVC/PVDC ja läbisurutavast alumiiniumfooliumkihist.

Pakendi suurused:

1 x 21+7 õhukese polümeerikattega tabletti (21 toimeainet sisaldavat tabletti pluss 7 platsebotabletti)
3 x 21+7 õhukese polümeerikattega tabletti (21 toimeainet sisaldavat tabletti pluss 7 platsebotabletti)
6 x 21+7 õhukese polümeerikattega tabletti (21 toimeainet sisaldavat tabletti pluss 7 platsebotabletti)
13 x 21+7 õhukese polümeerikattega tabletti (21 toimeainet sisaldavat tabletti pluss 7 platsebotabletti)

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

828213

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 28.10.2013

Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 03.07.2018

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

juuli 2020