

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Brilleve 0,075 mg / 0,02 mg tablett

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks valge tablett sisaldab 0,075 mg (vastab 75 mikrogrammile) gestodeeni ja 0,02 mg (vastab 20 mikrogrammile) etüüülöstradioli.

INN. *Gestodenum, ethinylestradiolum*

Teadaolevat toimet omav abiaine

Üks tablett sisaldab 59,12 mg laktoosmonohüdraati.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Tablett.

Ümmargused valged tabletid läbimõõduga ligikaudu 5,7 mm. Tableti ühele poolele on pressitud märgistus "C" ja teisele poolele "34".

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Suukaudne raseduse vältimine.

Preparaadi 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

Annustamine

Kuidas Brillevet võtta?

Tablette tuleb võtta blisterpakendil näidatud järjekorras, iga päev enam-vähem samal kellaajal, vajadusel vähese vedelikuga. 21 järjestikuse päeva jooksul võetakse iga ööpäev 1 tablett. Iga järgmist pakendit alustatakse pärast 7-päevast tabletivaba perioodi; selle tabletivaba intervalli jooksul ilmneb menstruaatsioonitaoline vereeritus. See vereeritus algab tavaliselt 2...3. päeval pärast viimase tableti sissevõtmist ega pruugi olla lõppenud järgmise pakendi alustamise ajaks.

Kuidas alustada Brilleve kasutamist?

Eelnevalt (viimase kuu vältel) ei ole hormonaalseid rasestumisvastaseid preparaate kasutatud

Tablettide võtmist tuleb alustada tavalise menstruaaltsükli esimesel päeval (st esimesel päeval, mil naisel algab menstruaalverejooks). Tablettide võtmist on lubatud alustada ka tsükli 2...5. päeval, kuid sellisel juhul on soovitatav esimese tsükli esimese 7 tabletivõtmise päeva jooksul kasutada lisaks ka barjäärimeetodit.

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

Naine peaks alustama Brilleve võtmist päev pärast eelnevalt kasutatud hormonaalse kontratseptiivi viimase aktiivse tableti võtmist, kuid hiljemalt tabletivabale intervallile või viimase platseebotableti võtmisele järgneval päeval. Tuperõngalt või transdermaalselt plaastrilt üleminekul tuleb Brillevega alustada eelistatult tuperõnga või plaastri eemaldamise päeval, kuid hiljemalt päeval, mil pidi toimuma järgmine manustamine.

Üleminek ainult progestageeni sisaldavalt preparaadilt (progestageeni pill, süste, implantaat, või progestageeni vabastavalt emakasiseselt vahendilt)

Progestageeni pillilt võib üle minna suvalisel päeval. Esimese tableti peab võtma järgmisel päeval pärast progestageeni pilli sisaldava pakendi mis tahes tableti võtmist. Implantaadilt või progestageeni vabastavalt emakasiseselt vahendilt üleminekul tuleb Brilleve võtmist alustada implantaadi eemaldamise päeval. Süstetelt üleminekul tuleb Brilleve võtmist alustada päeval, mil pidi toimuma järgmine süste. Neil juhtudel on 7 esimesel tableti võtmise päeval soovitatav kasutada lisaks barjäärimeetodit.

Pärast raseduse esimesel trimestril tehtud aborti

Tablettide võtmist võib alustada kohe. Sellisel juhul ei ole täiendavate rasestumisvastaste meetmete kasutamine vajalik.

Pärast sünnitust või raseduse teisel trimestril tehtud aborti

Rinnaga toitvate naiste kohta vt lõik 4.6.

Naisele tuleb anda juhised, et ta alustaks tablettide võtmist 21...28 päeval pärast sünnitust, kui ta ei toida last rinnaga, või pärast teise trimestri aborti. Naist tuleb informeerida, et kui ta alustab tablettide võtmist hiljem, peab ta 7 esimesel tabletivõtmise päeval kasutama lisaks barjäärimeetodit. Juhul kui naine on olnud juba vahekorras, tuleb enne tablettide võtmise alustamist välistada rasedus või peab naine ootama oma esimese menstruaalverejooksuni.

Mida teha, kui tablett jäi võtmata

Kui tableti võtmisega ollakse hilineanud vähem kui 12 tundi, ei ole kontratseptiivne toime vähenenud. Võtmata jäänud tablett tuleb võtta niipea, kui see meenub, ning seejärel tuleb jätkata tablettide võtmist nagu tavaliselt.

Kui tableti võtmisega ollakse hilineanud rohkem kui 12 tundi, võib kontratseptiivne toime olla vähenenud. Tableti võtmata jätmise korral võib olla abi kahest järgnevast reeglist.

1. Tablettide võtmist ei tohi kunagi katkestada kauemaks kui 7 päevaks.
2. Hüpotalamuse-hüpofüüsi-munasarja telje piisava supressiooni saavutamiseks on vaja tablette võtta 7 päeva järjest. Sellest lähtudes võib igapäevaseks praktikas anda järgnevaid soovitusi:

1. nädal

Kasutaja peab võtma viimase vahelejäänud tableti niipea, kui see talle meenub, isegi kui see tähendab kahe tableti võtmist samal ajal. Seejärel peab ta jätkama tablettide võtmist tavapärasel ajal. Järgneva 7 päeva jooksul peab ta paralleelselt kasutama barjäärimeetodit (nt kondoomi). Kui eelneva 7 päeva jooksul on leidnud aset seksuaalvahekord, tuleb arvestada võimaliku rasedusega. Mida rohkem tablette on ununenud ja mida lähemale jääb see regulaarsele tabletivabale perioodile, seda suurem on rasestumise risk.

2. nädal

Kasutaja peab võtma viimase vahelejäänud tableti niipea, kui see talle meenub, isegi kui see tähendab kahe tableti võtmist samal ajal. Seejärel peab ta jätkama tablettide võtmist tavapärasel ajal. Kui enne tableti unustamist võeti tablette korrektselt viimase 7 päeva jooksul, ei ole täiendavaid kontratseptiivseid meetmeid vaja kasutusele võtta. Kui see aga nii ei ole või kui ununenud on rohkem kui 1 tablett, tuleb naisel järgneva 7 päeva jooksul kasutada lisaks barjäärimeetodit, nt kondoomi.

3. nädal

Läheneva tabletivaba perioodi tõttu on rasestumisvastase toime nõrgenemise risk suur. Rasedusvastase kaitse vähenemist saab siiski vältida, reguleerides tablettide võtmise graafikut. Seega ei ole vaja täiendavaid rasestumisvastaseid meetmeid kasutada, kui järgitakse ühte allpool mainitud võimalustest, eeldusel, et ununenud tabletile eelnenud 7 päeva jooksul on tablette võetud korrektselt. Kui see aga nii ei ole, tuleb naisele soovitada järgida esimest kahest alltoodud võimalusest ja kasutada järgneva 7 päeva jooksul lisaks barjäärimeetodit (nt kondoom).

1. Kasutaja peab võtma viimase vahelejäänud tableti niipea, kui see talle meenub, isegi kui see tähendab 2 tableti võtmist samal ajal. Seejärel peab ta jätkama tablettide võtmist tavapärasel ajal. Ta peab alustama järgmise pakendiga koheselt pärast viimase tableti võtmist käesolevast pakendist, st ilma tabletivaba perioodita kahe pakendi vahel. Kasutajal ei esine tõenäoliselt menstruatsioonitaolist vereeritust kuni teise pakendi lõpuni, kuid tal võib esineda määriivat veritsust või menstruatsioonilaadset vereeritust päevadel, mil ta võtab tablette.

2. Naisele võib soovitada ka lõpetada tablettide võtmine kasutuselolevast pakendist. Sellisel juhul peab ta pidama 7 päevase (sealhulgas need päevad, mil ta unustas tablette võtta) tabletivaba perioodi ning seejärel jätkama järgmise pakendiga.

Juhul, kui naine on unustanud tablette võtta ja seejärel ei teki tal esimesel normaalsel tabletivabal perioodil menstruaalverejooksu, tuleb arvestada võimaliku rasedusega.

Nõuanded seedetrakti häirete korral

Tõsiste seedetrakti häirete korral (nt oksendamine või kõhulahtisus) ei pruugi imendumine olla täielik ning kasutada tuleb täiendavaid rasestumisvastaseid meetmeid. Kui naine oksendab 3...4 tundi pärast tableti võtmist, tuleb uus (asendus-) tablett võtta niipea kui võimalik. Uus tablett tuleb võimalusel võtta 12 tunni jooksul alates tavapärasest tableti võtmise ajast. Kui on möödunud üle 12 tunni, tuleb rakendada sama skeemi, mida vahelejäänud tableti puhul (vt lõik 4.2 „Mida teha, kui tablett jäi võtmata“). Kui naine ei taha muuta senist tabletivõtmise graafikut, siis peaks ta võtma lisatableti(d) teisest blisterpakendist.

Kuidas lükata edasi menstruatsioonilaadse vereerituse aega?

Menstruatsiooni edasilükkamiseks tuleb uue Brilleve blisterpakendiga alustada ilma tabletivaba perioodita. Tsükli võib pikendada vastavalt soovile kuni teise pakendi lõppemiseni. Tsükli pikendamisega seoses võib esineda määriivat vereeritust või läbimurdeveritsust. Brilleve regulaarset võtmist jätkatakse seejärel pärast tavalist 7-päevast tabletivaba perioodi. Menstruatsiooni alguse nihutamiseks mõnele teisele nädalapäevale kui naine on harjunud oma senise skeemi puhul, võib naisele soovitada eelseisva tabletivaba perioodi lühendamist nii mitme päeva võrra kui ta soovib. Mida lühem on intervall, seda suurem on võimalus, et tal ei teki menstruatsioonilaadset verejooksu ja et tal esineb läbimurdeveritsust ning määriivat veritsust teise pakendi kasutamise ajal (täpselt nagu menstruatsiooni edasilükkamise puhul).

Lapsed

Puudub asjakohane Brilleve kasutamine enne menstruatsiooni.

Manustamisviis

Suukaudne.

4.3 Vastunäidustused

KHK-sid ei tohi kasutada järgmiste seisundite esinemisel. Kui mis tahes järgnev seisund tekib esimest korda KHK-de kasutamise ajal, tuleb selle ravimi kasutamine kohe 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 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 suur 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, nagu näiteks hüperhomotsüsteineemia ja fosfolipiidivastased antikehad (kardioliipiinivastased antikehad, luupusantikoagulant).
 - o Varem esinenud koldeliste neuroloogiliste sümptomitega migreen.
 - o Suur 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.
 - Teadaolev või kahtlustatav suguhormoonsõltuv pahaloomuline kasvaja (nt suguelundites või rinnanäärmetes).
 - Käesolevalt või anamneesis raske maksahaigus, kuni maksafunktsiooni näitajad ei ole normaliseerunud.
 - Maksakasvaja (hea- või pahaloomuline) käesolevalt või anamneesis.
 - Ebaselge etioloogiaga vaginaalne veritsus.
 - Ülitundlikkus toimeainete või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainetes suhtes.

Brilleve kasutamine samaaegselt ombitasviiri/paritapreviiri/ritonaviiri ja dasabuviiri sisaldavate ravimitega on vastunäidustatud (vt lõigud 4.4 ja 4.5).

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Hoiatused

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

Teadaoleva või kahtlustatava VTE või ATE korral tuleb KHK-de kasutamine lõpetada. Antikoagulantravi alustamisel tuleb alustada adekvaatse alternatiivse kontratseptiooniga antikoagulantravi (kumariinid) teratogeensuse tõttu.

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 väikseima VTE tekkeriskiga. Teistel ravimitel, nt Brillevel, võib VTE risk olla kuni kaks korda suurem. Otsus mis tahes ravimi kasutamise kohta, mis ei ole väikseima VTE tekkeriskiga, tuleb teha alles pärast naisega nõu pidamist, veendumaks, et ta mõistab Brilleve kasutamisega seotud VTE tekkeriski; seda, kuidas tema olemasolevad riskifaktorid seda riski mõjutavad ja et tema VTE tekkerisk on kõige suurem 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.

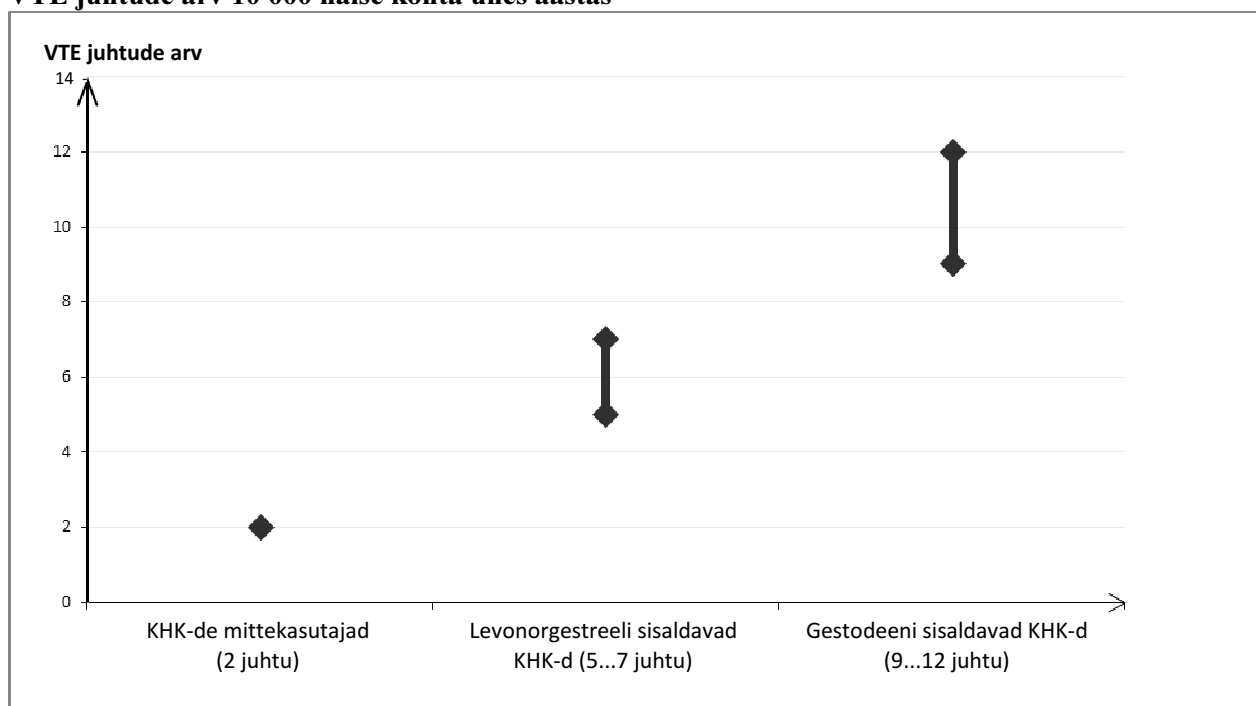
Naistel, kes ei kasuta KHK-d ja ei ole rasedad, tekib VTE ühe aasta jooksul ligikaudu kahel naisel 10 000-st. Sõltuvalt olemasolevatest riskifaktoritest (vt allpool), võib see risk olla individuaalselt ka palju suurem.

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 kuus² juhtu.

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.

¹ Need juhud määratleti epidemioloogilise uuringu kõikide andmete alusel, kasutades erinevate ravimite suhtelisi riske võrrelduna levonorgestreeli sisaldavate KHK-dega.

² Levonorgestreeli sisaldavate KHK-de kasutajate suhteline risk 10 000 naiseaasta kohta on vahemikus 5...7 võrrelduna näitajaga ligikaudu 2,3...3,6 mittekasutajatel.

VTE riskifaktorid

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

Brilleve on vastunäidustatud, kui naisel on mitu riskifaktorit, mille tõttu on risk venoosse tromboosi tekkeks suur (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 suurenemisega suureneb risk märkimisväärselt. Eriti oluline on seda arvestada juhul, kui esineb ka teisi riskifaktoreid.
Pikaajaline liikumatus, kirurgiline protseduur, mis tahes jalgade või vaagnapiirkonna operatsioon, neurokirurgia või ulatuslik trauma	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.
Märkus: ajutine liikumatus, sh lennureis kestvusega üle 4 tunni, võib samuti olla VTE riskifaktoriks, eriti naistel, kellel esineb ka teisi riskifaktoreid	Kui Brilleve 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 naisele 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 hell tunne jalas, mida võib olla tunda ainult seistes või kõndides;
- haige jala kõrgem temperatuur, jalaaha 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 vähemtõsisete 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). Brilleve on vastunäidustatud, kui naisel on üks tõsine või mitu ATE riskifaktorit, mille tõttu on tal suur 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 suurenemisega 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 kahtlusel tuleb enne mis tahes KHK määramise otsust saata naine eriarsti konsultatsioonile.
Migreen	Migreeni esinemissageduse või raskusastme suurenemine KHK kasutamise ajal (mis võib olla tserebrovaskulaarse häire varajaseks sümptomiks) 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 soovitada naisele 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 kõndimise raskus, pearinglus, tasakaalu- või koordineerimisraskused;
- äkki tekkinud segasusseisund, rääkimis- või mõistmisraskused;
- äkki tekkinud ühe või mõlema silma nägemishäired;
- äkki tekkinud tugev või pikaajaline teadmata põhjusega peavalu;
- teadvusekaotus või minestus krampidega või ilma.

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

Müokardiinfarkti sümptomid võivad olla:

- valu, ebamugavustunne, survetunne, raskustunne, pigistus- või täistunne rinnakeres, 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

Emakakaelavähk

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

Rinnanäärmevähk

54 epidemioloogilise uuringu metaanalüüs näitas, et naistel, kes olid käesolevalt KSK-de kasutajad, on veidi suurenenud suhteline risk (RR = 1,24) rinnanäärmevähi diagnoosimiseks. Lisarisk väheneb astmeliselt 10 aasta jooksul pärast KSK-de kasutamise lõpetamist. Et rinnanäärmevähi esineb alla 40-aastastel naistel harva, on rinnanäärmevähi diagnoosimise lisajuhtude arv nii käesolevatel kui varasematel KSK-de 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-de bioloogilistest toimetest või mõlemast tegurist. Rinnanäärmevähi juhud, mis on diagnoositud naistel, kes on kunagi KSK-sid kasutanud, kalduvad olema vähem kaugelearenenud kui vähijuhud, mis on diagnoositud KSK-sid mitte kunagi kasutanud naistel.

Maksakasvajad

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

Muud seisundid

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

Ägeda või kroonilise maksafunktsiooni häire korral tuleb Brilleve kasutamine katkestada, kuni maksafunktsiooni näitajad on normaliseerunud. Steroidhormoonid võivad maksafunktsiooni häirega patsientidel halvasti metaboliseeruda.

Ehkki paljudel KSK-sid kasutavatel naistel on teatatud vererõhu mõningasest tõusust, esineb kliiniliselt olulist vererõhu tõusu harva. Kui KSK-de kasutamisel tekib püsiv kliiniline hüpertensioon, tuleb kontratseptiiv ära jätta ja alustada hüpertensiooniravi. Vajadusel võib KSK-de kasutamist uuesti alustada, kui hüpertensioonivastase raviga on saavutatud normotensiivsed väärtused. KHK-de kasutamine on vastunäidustatud kontrollimata hüpertensiooniga naistel (vt lõik 4.3).

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

KSK-d võivad mõjutada perifeerset insuliiniresistentsust ja glükoositolerantsi. Seetõttu tuleb diabeeti põdevaid naisi KSK-de kasutamisel hoolikalt jälgida.

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

Hormonaalsete rasestumisvastaste vahendite teadaolevad kõrvaltoimed on meeleolu langus ja depressioon (vt lõik 4.8). Depressioon võib olla tõsine ning see on suitsiidikäitumise ja suitsiidi teadaolev riskitegur. Meeleolumuutuste ja depressioonisümptomite tekkimisel, sealhulgas kohe pärast ravi alustamist, tuleb naistel soovitada pöörduda oma arsti poole.

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

Meditsiiniline läbivaatus/konsultatsioon

Enne Brilleve 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 Brilleve 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 kehtival ravijuhisel ning neid tuleb kohandada igale naisele eraldi.

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

ALAT aktiivsuse suurenemine

Patsientidel, kes said kliinilistes uuringutes C-hepatiidi viirusinfektsiooni vastast ravi ombitasviiri/paritapreviiri/ritonaviiri ja dasabuviiri sisaldavate ravimitega koos ribaviriiniga või ilma, täheldati transaminaasi (ALAT) aktiivsuse suurenemist rohkem kui viis korda üle normvahemiku ülemisest piirväärtusest oluliselt sagedamini naistel, kes kasutasid etünüülöstradioli sisaldavaid ravimpreparaate, nagu kombineeritud hormonaalsed kontratseptiivid (KHK-d) (vt lõigud 4.3 ja 4.5).

Toime vähenemine

Suukaudsete kontratseptiivide efektiivsus võib väheneda tablettide vahelejäämisel, seedetrakti häirete 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 tsikleid, tuleb arvestada mittehormonaalse põhjusega ning rakendada adekvaatseid diagnostilisi meetmeid maliigsuse või raseduse välistamiseks. Nende hulka võib kuuluda emakaõõne puhastus.

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

Brilleve sisaldab laktoosi. Harvaesineva päriliku galaktoositalumatusega, täieliku laktaasipuudulikkusega või glükoos-galaktoosi malabsorptsiooniga patsiendid ei tohi seda ravimit kasutada.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

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

- **Teiste ravimite toime Brillevele**

Koostoimed võivad tekkida ravimitega, mis indutseerivad mikrosomaalseid ensüüme, mille tulemusena võib kiirenedada suguhormoonide kliirens ja tekkida läbimurdeveritsus ja/või ebaõnnestuda kontratseptsioon.

Ravi

Ensüümiinduktsiooni võib täheldada juba mõne päeva möödudes pärast ravi alustamist. Maksimalne ensüümiinduktsioon on üldiselt nähtav mõne nädala pärast. Pärast ravi lõpetamist võib ensüümiinduktsioon püsida ligikaudu 4 nädalat.

Lühiajaline ravi

Naised, keda ravitakse samaaegselt ensüüme indutseeriva ravimiga, peavad lisaks KSK-le kasutama ajutiselt ka barjäärimeetodit või valima muu rasestumisvastase meetodi. Barjäärimeetodit tuleb kasutada kogu samaaegse ravi ajal ning 28 päeva pärast ravi lõpetamist. Kui medikamentoosne ravi kestab ka pärast tablettide lõppemist KSK pakendist, tuleb alustada kohe järgmise KSK pakendi kasutamist, ilma tavalise tabletivaba intervallita.

Pikaajaline ravi

Pikaajalise ravi korral maksaensüüme indutseerivate ravimitega on soovitatav kasutada teist usaldusväärset mittehormonaalset rasestumisvastast vahendit.

Kirjanduse andmetel on esinenud järgnevaid koostoimeid.

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

barbituraadid, bosentaan, karbamasepiin, fenütoin, pirimidoon, rifampitsiin ja HIV ravimid ritonaviir, nevirapiin ja efavirens ning võib-olla ka felbamaat, griseofulviin, okskarbasepiin, topiramaat ja naistepuna (*Hypericum perforatum*) sisaldavad tooted.

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 soovitude väljaselgitamiseks lugeda samaaegselt manustatavate HIV/HCV-ravimite ravimi omaduste kokkuvõtteid. Kahtluse korral tuleb proteaasi inhibiitoreid või mitte-nukleosiidsete pöördtranskriptaasi inhibiitoreid võtval naisel kasutada lisaks barjäärimeetodit.

KSK-de kliirensit vähendavad ained (ensüümi inhibiitorid)

Ensüümi inhibiitoritega võimalike koostoimete kliiniline tähtsus ei ole teada.

Samaaegne tugevate CYP3A4 inhibiitorite manustamine võib suurendada östrogeeni või progestiini või mõlema plasmakontsentratsiooni.

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

- **Brillevele toime teistele ravimitele**

KSK-d võivad mõjutada teatud teiste toimeainete metabolismi. Toimeainete kontsentratsioonid plasmas ja kudedes võivad vastavalt kas suureneda (näiteks tsüklosporiin) või väheneda (näiteks lamotrigiin).

Kliinilised andmed näitavad, et etüüülöstradiool pidurdab CYP1A2 substraatide kliirensit, põhjustades nende plasmakontsentratsiooni nõrga (nt teofülliin) või mõõduka (nt tisanidiin) suurenemise.

Farmakodünaamilised koostoimed

Samaaegne kasutamine ombitasviiri/paritapreviiri/ritonaviiri ja dasabuviiri sisaldavate ravimitega koos ribaviriiniga või ilma võib suurendada maksaensüümi ALAT aktiivsuse suurenemise riski (vt lõigud 4.3 ja 4.4).

Seetõttu peavad Brillevet kasutavad naised enne ravi alustamist nimetatud ravimite kombinatsiooniga üle minema alternatiivsele rasestumisvastasele meetodile (nt ainult progestageeni sisaldavad kontratseptiivid või mittehormonaalsed vahendid). Brillevet võib uuesti kasutama hakata 2 nädalat pärast ravi lõpetamist nimetatud ravimite kombinatsiooniga.

• **Laboratoorsed analüüsid**

Rasestumisvastaste steroidide kasutamine võib mõjutada teatud laboratoorsete analüüside tulemusi, sh maksa-, kilpnäärme-, neerupealise- ja neerufunktsiooni biokeemilisi näitajaid, (kandja)valkude plasmaväärtust (nt kortikosteroidide siduv globuliin ja lipiid/lipoproteiinfraktsioonid), süsivesikute ainevahetuse näitajaid, hüübimise ja fibrinolüüsi näitajaid, seerumi folaadisisalduse vähenemist. Muutused jäävad üldiselt labori normaalsete väärtuste vahemikesse.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Brilleve ei ole näidustatud kasutamiseks raseduse ajal. Kui rasedus tekib Brilleve kasutamise ajal, tuleb ravimi kasutamine otsekohe lõpetada.

Ulatuslikud epidemioloogilised uuringud ei ole näidanud sünnidefektide riski suurenemist neil lastel, kelle emad võtsid KSK-sid enne rasedust, ega teratogeenset toimet, kui KSK-sid võeti tahtmatult raseduse ajal.

Sünnitusjärgsel perioodil tuleb arvesse võtta suurenenud VTE riski, kui taasalustatakse Brilleve võtmist (vt lõigud 4.2 ja 4.4).

Imetamine

Rasestumisvastased steroidid võivad mõjutada rinnaga toitmist, sest nad võivad vähendada rinnapiima hulka ja muuta selle koostist. On kindlaks tehtud, et kontratseptiivsed steroidid ja/või nende metaboliidid on väikestes kogustes imendunud imatavate emade rinnapiima, ning teatatud on mõnest kahjulikust toimest lapsele, sealhulgas kollatõvest ja rinnanäärmete suurenemisest. Seetõttu ei ole kontratseptiivsete steroidide kasutamine üldjuhul soovitatav enne, kui laps on rinnast täielikult võõrutatud.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Gestodeen/etüüülöstradiool ei mõjuta või mõjutab ebaoluliselt autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet.

4.8 Kõrvaltoimed

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

KHK-sid kasutataval 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.

Kõige sagedamini teatatud kõrvaltoimed (> 1/10) on ebaregulaarne veritsus, iiveldus, kehakaalu tõus, rindade hellus ja peavalu. Need esinevad sagedamini ravi alguses ja on mööduvad.

Organsüsteemi klass	Väga sage (≥ 1/10)	Sage (≥ 1/100 kuni < 1/10)	Aeg-ajalt (≥ 1/1000 kuni < 1/100)	Harv (≥ 1/10 000 kuni < 1000)	Väga harv (< 1/10 000)	Teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel)
Infektsioonid ja infestatsioonid		Vaginiit, sh kandidiaas				
Hea-, pahaloomulised ja täpsustamata kasvaja					Hepato-tsellulaarsed kartsinoomid	
Immuunsüsteemi häired				Anafülaktilised/anafülaktoidsed reaktsioonid, sh väga harva urtikaaria, angioödem ja rasked reaktsioonid respiratoorsete ning tsirkulatoorsete sümptomitega	Erütematoosluupuse ägenemine	
Ainevahetus- ja toitumishäired			Hüperlipideemia, söögiisu muutused (vähenemine või suurenemine)	Glükoosi talumatus	Porfüüria ägenemine	
Psühhiaatrilised häired		Meeleolu muutused, sh depressioon; libiido muutused, ärrituvus				
Närvisüsteemi häired	Peavalu, sh migreenid	Närvilisus, pearinglus			Korea ägenemine	
Silma kahjustused		Nägemishäired		Kontaktläätsede talumatus	Optiline neurii*; võrkkesta vaskulaarne tromboos	
Vaskulaarsed häired			Hüpertensioon	Venoosne trombemboolia, arteriaalsed trombemboolilised häired	Varikoosete veenide süvenemine	
Kõrva ja labürindi kahjustused				Otoskleroos		
Seedetrakti häired		Iiveldus, oksendamine, kõhuvalu	Kõhukrambid, puhitus		Pankreatiit, isheemiline koliit	Põletikuline soolehaigus (Crohni tõbi, haavandiline koliit)

Maksa ja sapiteede häired				Kolestaatiline ikterus	Sapikivitõbi, sh sapikivid**	Hepato-tsellulaarne kahjustus (nt hepatiit, maksa-funktsiooni häired), kolestaas
Naha ja nahaaluskoe kahjustused		Akne	Lööve, kloasm (melasm), mis võib olla püsiv, hirsutism, alopeetsia	Sõlmeline erüteem	Multiformne erüteem	
Neerude ja kuseteede häired					Hemolüütilis-ureemiline sündroom	
Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired	Läbilöögi-verejooks/määrimine	Rindade valu, rindade suurenemine, eritis rinnanäärmetest; düsmenorröa; muutused menstruaatsioonis; muutused emakakaela ektroopionis ja eritises; amenorröa, ebaregulaarne veritsus, hüpomenorröa, rindade hellus				
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid		Vedelikupeetus/tursed				
Uuringud		Muutused kehakaalus (suurenemine või vähenemine)		Seerumi folaadisisalduse vähenemine***		

* Optiline neuriit võib põhjustada osalist või täielikku nägemise kaotust.

** KHK-d võivad süvendada olemasolevat sapipõie haigust ja kiirendada selle haiguse arengut eelnevalt asümptomaatilistel naistel.

*** Ravi KHK-ga võib maha suruda seerumi folaadisisalduse. See võib olla kliiniliselt oluline, kui naine rasestub varsti pärast ravi lõpetamist KHK-ga.

KSK-sid kasutataval naistel on teatatud järgmistest tõsistest kõrvaltoimetest, vt lõigud 4.3 ja 4.4.

- o Venosne trombemboolia, st jala või vaagna süvaveenitromboos ja kopsuemboolia
- o Arteriaalne trombemboolia
- o Maksakasvajad
- o Naha ja nahaaluskoe kahjustused: kloasimid.

Rinnanäärmevähi diagnoosi esinemissagedus on KSK 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.

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

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

4.9 Üleannustamine

Üleannustamisega seoses ei ole teatatud tõsistest kahjulikest toimetest. Sümptomid, mis võivad tekkida seoses üleannustamisega on: iiveldus, oksendamine ja tupeverejooksud. Antidoot puudub ja edasine ravi peab olema sümptomaatiline.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

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

Etünüülöstradiool/gestodeen 20/75 mikrogrammi puhul on üldine Pearli indeks (rasedused, mis on tekkinud meetodi ebaõnnestumisel + rasedused patsiendi vea tõttu meetodi kasutamisel) 0,31 (ülemine 95% usaldusvahemik: 0,59). Pearli indeks, mis on tekkinud meetodi ebaõnnestumisel, on 0,16 (ülemine 95% usaldusvahemik: 0,36).

KSK-de kontratseptiivne toime põhineb mitmete erinevate tegurite koostoimel. Kõige tähtsamateks nendest teguritest on ovulatsiooni pärssimine ja endomeetriumi muutused.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Gestodeen

Imendumine

Suukaudsel manustamisel imendub gestodeen kiirelt ja täielikult. Pärast ühekordse annuse manustamist saavutatakse maksimaalne seerumikontsentratsioon 4 ng/ml ligikaudu ühe tunni möödudes. Biosaadavus on ligikaudu 99%.

Jaotumine

Gestodeen seondub seerumi albumiini ja suguhormoone siduva globuliiniga (*sex hormone binding globuliin*, SHBG). Ainult 1...2% gestodeeni koguhulgast seerumis esineb vaba steroidina, samas 50...70% on spetsiifiliselt seondunud SHBG-ga. Etünüülöstradiooli poolt indutseeritud SHBG kontsentratsiooni suurenemine mõjutab plasmavalkude vahelist jaotumist, mis põhjustab SHBG-ga seotud fraktsiooni suurenemist ja albumiiniga seotud fraktsiooni vähenemist. Gestodeeni näiv jaotusruumala on 0,7 l/kg.

Biotransformatsioon

Gestodeen metaboliseeritakse täielikult teadaolevate steroidide metabolismiradade kaudu. Seerumi metaboolne kliirens on 0,8 ml/min/kg. Gestodeeni manustamisel koos etünüülöstradiooliga ei ole avastatud mingeid koostoimeid.

Eritumine

Gestodeenisaldus seerumis väheneb kahefaasiliselt. Lõpliku jaotusfaasi poolväärtusaeg on 12...15 tundi. Gestodeen ei eritu muutumatul kujul. Selle metaboliidid erituvad uriini ja sapiga vahekorras 6:4. Metaboliitide eritumise poolväärtusaeg on ligikaudu üks ööpäev.

Farmakokineetika/farmakodünaamika suhe

Gestodeeni farmakokineetikat mõjutab SHBG sisaldus seerumis, mis koosmanustamisel etünüülöstradiooliga suureneb kolm korda. Igapäevase manustamise korral suureneb gestodeeni

seerumisisaldus ligikaudu kuni neli korda, saavutades püsiva plasmakontsentratsiooni ravitsükli teises pooles.

Etüüülöstradiool

Imendumine

Suukaudsel manustamisel imendub etüüülöstradiool kiirelt ja täielikult. Maksimaalne kontsentratsioon seerumis, mis on ligikaudu 80 pg/ml, saavutatakse 1...2 tunniga. Täielik biosaadavus, mis tuleneb presüsteemsest konjugatsioonist ja esmasest metabolismist, on ligikaudu 60%.

Jaotumine

Imetamise ajal 0,02% päevasest ema annusest eritub rinnapiima. Etüüülöstradiool on valdavalt mittespetsiifiliselt seotud albumiiniga (ligikaudu 98,5) ja põhjustab SHBG kontsentratsiooni suurenemise seerumis. Näiline jaotusruumala on ligikaudu 5 l/kg.

Biotransformatsioon

Presüsteemne konjugatsioon toimub nii peensoole limaskestas kui ka maksas. Esmane metabolism toimub läbi aromaatsa hüdrosülatsiooni, kuid moodustub ka mitmeid hüdrosüleeritud ja metüleeritud metaboliite, mis esinevad nii vabade metaboliitide kui ka glükuroniidide ja sulfaatide konjugaatidena. Metaboolse kliirensi tase on ligikaudu 5 ml/min/kg.

Eritumine

Etüüülöstradiooli plasmasisaldus väheneb kahefaasiliselt, viimase poolväärtusaeg on 24 tundi. Etüüülöstradiool ei eritu muutumatul kujul, kuid selle metaboliidid erituvad uriini ja sapiga vahekorras 4:6. Metaboliitide eritumise poolväärtusaeg on ligikaudu üks ööpäev.

Farmakokineetika/farmakodünaamika suhe

Püsi kontsentratsiooni seisund tekib 3...4 päeva pärast ja etüüülöstradiooli sisaldus seerumis on 30...40% suurem kui ühekordse annuse korral.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Etüüülöstradiool ja gestodeen ei ole genotoksilised. Kartsinogeensuse uuringutes ainult etüüülöstradiooliga 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.

Reproduktsoonitoksilisuse uuringutes ei leitud etüüülöstradioolil üksi ega koos progestogeenidega kõrvaltoimeid inimese viljakusele, loote arengule ega reproduktsoonivõimele, kui ravimit kasutati vastavalt soovitudele.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Tablett

Laktoosmonohüdraat
Mikrokristalliline tselluloos
Povidoon K-30
Magneesiumstearaat
Kaaliumpolakriliin

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikusaeg

2 aastat

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida temperatuuril kuni 30 °C. Hoida blister välispakendis, valguse eest kaitstult.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Läbipaistev või kergelt läbipaistmatu PVC/PVDC-alumiiniumblister.

Pakendi suurused:

1 x 21 tabletti

3 x 21 tabletti

6 x 21 tabletti

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Erinõuded puuduvad.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Sandoz d.d.
Verovškova 57
SI-1000 Ljubljana
Sloveenia

8. MÜÜGILOA NUMBER

900315

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 12.01.2016

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

aprill 2020