

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

TRI-REGOL, kaetud tabletid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

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

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

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

Iga kollane tablett sisaldab 125 mikrogrammi levonorgestreeli ja 30 mikrogrammi etinüülöstradioli.
INN. *Levonorgestrelum, ethinylestradiolum*

Teadaolevat toimet omavad abiained: laktoosmonohüdraat, sahharoos.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Kaetud tablett.

Roosad, läikivad, kaksikkumerad, ümmargused tabletid

Valged, läikivad, kaksikkumerad, ümmargused tabletid

Kollased, läikivad, kaksikkumerad, ümmargused tabletid

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Raseduse hormonaalne vältimine.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Annustamine

Kuidas kasutada TRI-REGOL'i tablette

Tablette peab võtma suukaudu blisterpakendil näidatud järjekorras iga päev umbes samal ajal, vajadusel koos vähese vedelikuga. Iga päev võetakse üks tablett 21-järjestikusel päeval. Iga järgneva pakiga alustatakse pärast 7 päevast tabletivaba perioodi, mille ajal tekib tavaliselt ärajätu vereeritus. Vereeritus algab tavaliselt teisel või kolmandal päeval pärast viimase tableti võtmist ja ei pruugi lakata enne järgmise paki alustamist.

Kuidas alustada TRI-REGOL'i tablettide kasutamist

Varem ei ole hormonaalset kontratseptsiooni kasutatud (viimase kuu jooksul)

Tablettide võtmisega alustatakse naise loomuliku tsükli esimesel päeval (= esimesel päeval, mil tal on menstruaalvere eritus). Alustamine 2-5 päeval on lubatud, kuid esimese tsükli ajal on soovitatav kasutada täiendavat rasestumisvastast barjäärimeetodit esimese seitsme tablettide võtmise päeva jooksul .

Üleminekul teistel kombineeritud hormonaalsetelt rasestumisvastastelt vahenditelt (kombineeritud pillid, tuperõngas, transdermaalne plaaster).

TRI-REGOL'iga alustatakse kohe järgmisel päeval pärast viimase aktiivse toimega tableti võtmist eelmiselt ravimilehelt (või transdermaalse plaastri või tuperõnga eemaldamise järgselt), aga mitte hil-

jem kui üks päev pärast tavalist tabletivaba (või platseebo, plaastrivaba jne) intervalli naise eelmise ravimiga.

Üleminekul ainult progestoogeni meetodilt (progestoogenpillid, süstevormid, implantaat).

Ainult progestoogeni sisaldavatel pillidel võib TRI-REOL'ile üle minna igal ajal. Implantaadi korral selle eemaldamise päeval; süstevormide korral päeval, mil peaks süstitama järgmine annus. Kõigil nendel juhtudel on soovitatav barjäärimeetodi kasutamine esimesel seitsmel päeval.

Pärast aborti esimesel trimestril.

TRI-REGOL'i võtmisega võib alustada kohe. Kui nii tehakse ei ole vajadust kasutada täiendavaid rasestumisvastaseid meetodeid.

Pärast sünnitust või aborti teisel trimestril.

Rinnaga toitvad naised – vt lõik 4.6.

Pärast sünnitust või aborti teisel trimestril soovitatakse alustada 21.-28. päeval, kuna sünnitusjärgsel perioodil esineb suurenenud risk trombembooliale. Seitsmel esimesel päeval peab soovitama täiendava barjäärimeetodi kasutamist, kui alustatakse hiljem. Kui enne TRI-REGOL'iga alustamist on olnud vahekord, tuleb enne ravi alustamist välistada rasedus, või peab ootama järgmise menstruatsiooni.

Võtmatajäänud tabletid

Kui tableti võtmisega ollakse hilinenud **enam kui 12 tundi**, ei ole vajadust täiendavaks kontratseptsiooniks ja ülejäänud tabletid võetakse nagu tavaliselt.

Kui tableti võtmisega ollakse hilinenud **üle 12 tunni**, võib ravimi efektiivsus olla vähenenud. Võtmatajäänud tablette käsitletakse kahe põhireegli alusel:

- tablettide võtmist ei katkestata kunagi enamaks kui 7 päevaks.
- 7 päeva katkematut tablettide võtmist tagavad hüpotalaamuse-hüpopfüüsi-munasarja telje adekvaatse supressiooni.

Seetõttu igapäevaseks praktikaks järgnevad nõuanded:

Esimene nädal

Kasutaja peab võtma ununenud tableti kohe, kui see talle meenub, seda isegi juhul, kui ta peab võtma 2 tabletti samal ajal. Seejärel jätkab ta tablettide võtmist iga päev õigetel aegadel ja peab kasutama järgneva 7 päeva jooksul barjäärimeetodit (kondoom). Kui vahekord leidis aset eelnenud 7 päeva jooksul, on võimalik rasestumine. Mida rohkem on ununenud tablette ja mida lähemal see juhtub tabletivabale perioodile, seda suurem on risk rasestuda.

Teine nädal

Kasutaja peab võtma ununenud tableti kohe, kui see talle meenub, seda isegi juhul, kui ta peab võtma 2 tabletti samal ajal. Seejärel jätkab ta tablettide võtmist iga päev õigetel aegadel. Kui ununenud tabletile eelnenud 7 päeva jooksul võeti tablette korrektselt ei ole vajadust täiendavaks kontratseptsiooniks. Siiski, kui tablette ei võetud korrektselt või viimati ununes enam kui 1 tablett, peab järgneva 7 päeva jooksul kasutama täiendavaid rasestumisvastaseid meetodeid.

Kolmas nädal

Risk ebaefektiivseks kontratseptsiooniks on suur läheneva tabletivaba perioodi tõttu. Seetõttu pole vajadust kasutada täiendavaid rasestumisvastaseid meetmeid, kui esineb üks järgnevatest juhtudest eeldades, et vahelejäänud tabletile eelnenud 7 päeva jooksul võeti tablette korrektselt. Kui see ei ole nii, peab naine juhinduma järgnevast esimesest nõuandest ja kasutama täiendavat rasestumisvastast meetodit järgneva 7 päeva jooksul.

Kasutaja peab võtma ununenud tableti kohe, kui see talle meenub, seda isegi juhul, kui ta peab võtma 2 tabletti samal ajal. Seejärel jätkab ta tablettide võtmist iga päev õigetel aegadel. Siis peab naine alustama tablettide võtmisega järgmisest pakis kohe pärast viimase tableti võtmist käesolevast pakist, st ilma tabletivaba intervallita kahe paki vahel. Vereerituse ilmumine on ebatõenäoline enne teise paki lõppu, kuid esineda võib määrivat vereeritust või läbimurde verejooksul tablettide võtmise perioodil.

Naisele võib soovitada ka lõpetada tablettide võtmine käesolevalt lehelt. Sellisel juhul peab ta pidama järgnevalt 7 tablettivaba päeva (koos nende päevadega, mil ta unustas viimati tablette võtta) ning jätkama seejärel tablettide võtmisega uuest pakist.

Kui naine unustas tabletid võtta ja esimesel normaalsel tablettivaba perioodil ei ilmu vereeritust, tuleb kahtlustada rasedust.

Soovitused mao-sooletrakti häirete korral

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

Kui oksendamine või raske kõhulahtisus esineb 3 kuni 4 tundi peale tableti võtmist, peaks naine pöörduma vahelejäänud tablettide osas nõustamisele.

Kuidas pikendada või nihutada tsüklit

Pikendamiseks (menstruatsiooni edasi lükkamiseks 10 päeva) peab naine jätkama järgmise ravimipaki 10-ne kollase tableti võtmisega ilma tablettivaba perioodita. Kui naine soovib menstruatsiooni lükata edasi enam kui 10 päeva peab ta kasutama monofaasilist suukaudset kontratseptiivi samasuguse või kõrgema progestogeeni annusega. Kui tsüklit ollakse pikendanud soovitud aja, alustatakse TRI-REGOL'i kasutamisega pärast 7 päevast tablettivaba perioodi.

Et nihutada tsüklit teisele nädalapäevale, võib soovitada naistel lühendada eelseisvat tablettivaba perioodi nii mitu päeva, kui nad soovivad. Mida lühem on tablettivaba intervall, seda suurem on võimalus, et ei teki menstruatsioonitaolist vereeritust, vaid esineb läbimurde verejooks või määriv vereeritus järgmise tabletipaki kasutamise ajal. Oluline on rõhutada, et tablettivaba perioodi ei tohi pikendada.

Manustamisviis

Suukaudne.

4.3 Vastunäidustused

Kombineeritud suukaudseid rasestumisvastaseid vahendeid (KSK-sid) ei tohi kasutada järgmiste allpool toodud seisundite esinemisel. Kui mõni neist seisunditest tekib esmakordselt KOK-de kasutamise ajal, tuleb tablettide võtmine koheselt lõpetada.

- Venosne tromboos olemasolev või anamneesis (süvaveenide tromboos, kopsuemboolia) ilma või koos provotseerivate faktoritega (vt lõik 4.4);
- Arteriaalne tromboos olemasolev või anamneesis (nt müokardi infarkt) või eelnevad seisundid (nt. stenokardia ja transitoorne isheemiline atakk);
- Olemasolev või anamneesis prodromaaltromboos (nt. transitoorne isheemiline atakk, stenokardia);
- Tserebrovaskulaarne haigus olemasolev või anamneesis;
- Tõsine või mitu olemasolevat riskifaktor(it) venoosse või arteriaalse tromboosi tekkeks võivad samuti olla vastunäidustuseks (vt lõik 4.4);
- Anamneesis koldeliste neuroloogiliste sümptomitega migreen;
- Vaskulaarsete sümptomitega suhkurtõbi;
- Rasedus või kahtlustatav rasedus (vt lõik 4.6)
- Tõsine hüpertensioon
- Vaskulaarse tekkega silmahaigused
- Raske maksahaigus, olemasolev või hiljutine, kui maksafunktsiooni testide väärtused ei ole normaliseerunud;
- Olemasolev või eelnenud maksatuumor (hea- või pahaloomuline);
- Teadaolevad või kahtlustatavad suguhormoonidest sõltuvad pahaloomulised kasvaja (nt. suguelundite või rindade).
- Diagnoosimata vaginaalne verejooks.
- Ülitundlikkus toimeainete levonorgestreeli, etinüülöstradioli või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainetes suhtes

4.4 Hoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Hoiatused

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

Vereringe häired

Epidemioloogilised uuringud on näidanud, et VTE esinemissagedus väikese östrogeenisaldusega (<50 mikrogrammi etüüülöstradioli) suukaudsete kontratseptiivide kasutajate seas on vahemikus 20...40 juhtu 100 000 naise-aasta kohta, kuid riskimäär varieerub sõltuvalt kasutatavast gestageenist. Võrdluseks: pille mittekasutatavatel naistel esineb 5...10 haigusjuhtu 100 000 naise-aasta kohta. Ükskõik millise kombineeritud suukaudse kontratseptiivi (KSK) kasutamine suurendab venoosse trombemboolia (VTE) riski võrreldes mittekasutamisega.

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

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

VTE üldine absoluutne risk (esinemissagedus) levonorgestreeli ja 30 mikrogrammi etüüülöstradioli sisaldavate kombineeritud suukaudsete kontratseptiivide kasutamisel on ligikaudu 20 juhtu 100 000 naise-aasta kohta. Epidemioloogilistes uuringutes on kombineeritud KSKide kasutamist seostatud ka müokardi infarkti, transitoorse isheemilise ataki ja insuldi riski suurenemisega.

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

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

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

Venoosse trombemboolia riski KSK-de kasutajatel suurendavad:

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

Arteriaalsete trombemboolsete komplikatsioonide või insuldi riski suurendavad KSK kasutajatel:

- vanuse suurenemine;
- suitsetamine (üle 35-aastastel naistel on rangelt soovitatav loobuda suitsetamisest, kui nad soovivad kasutada KSKi);
- düslipoproteineemia;
- hüpertensioon;
- migreen;
- südameklapirike;
- aatriaalne fibrillatsioon;

Tuleb arvestada suurenenud trombemboolia riskiga puerpeeriumi perioodil (vt lõik 4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine).

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

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

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

Kui kaalutakse võimalikku kasu ja riske peab arst arvesse võtma, et nende seisundite adekvaatne ravi võib vähendada suhtelist riski tromboosile ja seda, et tromboosi tekkimise risk raseduse ajal on suurem kui kontratseptiivide kasutamise ajal.

Tuumorid

Mõnedes epidemioloogilistes uuringutes on teatatud emakakaelavähi riski suurenemisest KSKi pikaajalistel kasutajatel, kuid siiani on selgusetu, millisel määral mõjutavad seda segavad tegurid nagu seksuaalkäitumise erisused ja inimese papilloomiviirus (HPV).

54 epidemioloogilise uuringu metaanalüüsil leiti, et KSK-sid kasutavatel naistel esineb veidi suurem suhteline risk rinnanäärmevähi diagnoosimiseks (RR = 1,24). Pärast KSK-de kasutamise lõpetamist väheneb suurenenud risk järk-järgult 10 aasta jooksul. Kuna rinnanäärmevähi esineb alla 40-aastastel naistel harva, siis rinnanäärmevähi lisadiagnooside arv praegu või hiljuti KSKi 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 bioloogilised toimed või kombinatsioon mõlemast. KSK-sid kunagi kasutanute seas ei ole rinnanäärmevähi avastamise hetkel reeglina kliiniliselt nii kaugele arenenud kui nendel, kes ei ole kunagi KSK-sid kasutanud.

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

Muud seisundid

Hüpertriglytserideemiaga 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 kuulmislangus.

Päriliku angioödeemiga naistel võivad eksogeensed östrogeenid angioödeemi sümptomeid vallandada või ägestada.

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. Maksafunktsiooni kahjustusega patsientidel võivad steroidhormoonid halvasti metaboliseeruda.

Kuigi KSK-sid võivad omada toimet perifeersele insuliiniresistentsusele ja glükoositaluvusele, puuduvad tõendid raviskeemi muutmise vajadusest väikeseannuselisi KSK-sid kasutavatel diabeetikutel. Siiski tuleb KSK-sid võtvaid diabeediga naisi hoolikalt jälgida, eriti KSK-de kasutamise algfaasis. KSK-de kasutamise ajal on teatatud Crohn'i tõve ja haavandilise koliidi ägenemisest.

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

Meditsiiniline läbivaatus/konsultatsioon

Enne etüüülöstradioli/levonorgestreeli 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 Vastunäidustused) ja hoiatus-test (vt lõik 4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel). Naisele tuleb soovitada, et ta loeks tähelepanelikult ka 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 suukaudsed kontratseptiivid ei kaitse HIV-nakkuse (AIDS-i) ega teiste sugulisel teel levivate haiguste eest.

Efektiivsuse langus

KSK-de efektiivsus võib väheneda võtmatajäänud tablettide, oksendamise, kõhulahtisuse või samaaegselt teiste ravimite kasutamise korral.

Tsükli kontrolli vähenemine

Kõigi kontratseptiivide kasutamisel võib esineda ebaregulaarset vereeritust (määriv või läbimurde verejooks) eeskätt esimestel kasutamiskuudel. Seetõttu on objektiivne ebaregulaarset vereeritust hinnata pärast adaptatsiooniperioodi alates 4. tsüklist.

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

Kui veritsuse ebaregulaarne muster püsib või tekib pärast eelnevaid regulaarseid tsükleid, tuleb kaaluda võimalikke mittehormonaalseid põhjuseid ning teostada vajalikud diagnostilised uuringud, et välistada pahaloomuline protsess või rasedus. See hõlmab ka võimalikku küreetaži.

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

See ravimpreparaat sisaldab laktoosi. Harvaesineva päriliku galaktoositalumatuse, laktaasi defitsiidi või glükoosi-galaktoosi malabsorptsiooniga patsiendid ei tohi seda ravimit võtta. Patsiendid, kes on laktoosivabal dieedil, peaksid selle kogusega arvestama.

See ravimpreparaat sisaldab sahharoosi. Harvaesineva päriliku fruktoositalumatuse, glükoosi-galaktoosi malabsorptsiooni või sahharoosi isomaltoosi puudulikkusega ei tohi seda ravimit võtta.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja teised koostoimed

Koostoimed

KSK-de ja muude ravimite koostoimete tagajärjeks võivad olla rasestumisvastase toime halvenemine ja/või läbimurdeveritsus ja/või rasestumisvastase toime kadumine.

Naised, kes kasutavad mõnda neist ravimitest, peavad ajutiselt kasutama lisaks KSK-le ka barjääri-meetodit või mõnda muud rasestumisvastast meetodit. Koos maksaensüüme indutseerivate ravimitega tuleb barjääri-meetodit kasutada kogu samaaegse ravimi manustamise ajal ja 28 päeva pärast selle lõpetamist.

Naised, kes saavad antibiootikumravi (välja arvatud rifampitsiin ja griseofulviin), peavad kasutama barjääri-meetodit antibiootikumi kasutamise ajal ja kuni ravi lõpetamisest on möödunud 7 päeva. Kui samaaegselt manustatav ravi kestab edasi pärast tablettide lõppemist KSK pakendist, tuleb jätkata kohe järgmise KSK pakendiga ilma tavapärase tabletivaba perioodita.

Maksaainevahetus: Koostoimeid võib esineda maksa mikrosomaalseid ensüüme indutseerivate ravimitega, mille tulemuseks võib olla suguhormoonide kliirensi suurenemine (nt fenütoiin, barbituraadid, primidoon, karbamasepiin, rifampitsiin ja tõenäoliselt ka okskarbasepiin, topiramaat, felbamaat, griseofulviin). Selle koostoime mehhanism näib põhinevat nende toimeainete maksaensüümide indutseerivatel omadustel. Maksimaalset ensüümi induktsiooni ei avaldu üldiselt 2-3 nädalat peale ravi algust, kuid võib siis püsida vähemalt 4 nädalat pärast ravimi kasutamise lõpetamist.

Taimsed preparaadid, mis sisaldavad naistepuna (*Hypericum perforatum*), ei tohi võtta koos selle ravimiga, kuna see võib viia rasestumisvastase toime kadumiseni. Teatatud on läbimurde verejooksust ja soovimatust rasedusest. See on tingitud ravimit metaboliseerivate ensüümide induktsioonist naistepuna poolt. Indutseeriv toime võib püsida vähemalt 2 nädalat peale ravi lõpetamist naistepunaga.

Ka HIV-proteaaasi inhibiitorid (nt ritonaviir) ja mittenukleosiidsed pöördtranskriptaasi inhibiitorid (nt nevirapiin) ning nende kombinatsioonid võivad samuti tõsta maksa metabolismi.

Enterohepaatilise tsirkulatsiooniringe häired: Mõnede kliiniliste teadete alusel on võimalik, et östrogeenide enterohepaatiline ringe võib väheneda teatud antibiootiliste ainete (nt penitsilliinide, tetratsükliini) samaaegsel manustamisel, mistõttu võib väheneda etüüülöstradioli sisaldus seerumis.

Troleandomütsiin võib suurendada intrahepaatilise kolestaasi riski koosmanustamisel KSK-dega.

Suukaudsed kontratseptiivid võivad mõjutada teatud teiste ravimite metabolismi. KSK-dega koosmanustamisel on teatatud tsüklosporiini plasmakontsentratsiooni tõusust. KSK-d indutseerivad lamotrigiini metabolismi, mille tulemuseks on lamotrigiini subterapeutiline plasmakontsentratsioon.

Laboratoorsed analüüsid

Kontratseptiivsete steroidide kasutamine võib mõjutada teatud laboratoorsete analüüsides tulemusi, sh maksa, kilpnäärme, neerupealiste ja neerufunktsiooni biokeemilisi parameetreid, (transport)valkude, nt kortikosteroidide siduva globuliini taset plasmas ja lipiidide/lipoproteiinide fraktsioone, süsivesikute

metabolismi ning koagulatsiooni ja fibrinolüüsi parameetreid. Muutused jäävad üldiselt laboratoorsete normiväärtuste piiridesse.

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

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Etünüülöstradiool/levonorgestreel on vastunäidustatud raseduse ajal.

Kui rasedumine toimub etünüülöstradiool/levonorgestreel tablettide kasutamise ajal, tuleb preparaadi kasutamine kohe lõpetada.

Ulatuslikud epidemioloogilised uuringud ei ole näidanud suurenenud riski sünnidefektide tekkeks, kui ema on enne rasedust KSK-sid kasutanud ega teratogeenset toimet juhul, kui KSK-sid võeti tahtmatult raseduse varases staadiumis.

Imetamine

Rasestumisvastased pillid võivad avaldada mõju imetamisele, vähendades rinnapiima kogust ja muutes selle koostist. Seetõttu ei ole kombineeritud suukaudsete kontratseptiivide kasutamine üldjuhul soovitatav enne, kui laps on täielikult rinnapiimast võõrutatud. Kontratseptiivsed steroidid ja/või nende metaboliidid võivad väikeses koguses imenduda rinnapiima. Need kogused võivad avaldada toimet lapse organismile.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

TRI-REGOL´il ei ole või ei ole märkimisväärset toimet autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimele.

4.8 Kõrvaltoimed

Etünüülöstradiooli/levonorgestreeli kasutamise ajal on teatatud järgmistest kõrvaltoimetest:

Süsteem, organ, klass	Sage (>1/100 kuni <1/10)	Aeg-ajalt (>1/1000 kuni <1/100)	Harv (>1/10000 kuni <1/1000)	Väga harv (<1/10000)	Teadmata (sagedust ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel)
Hea-, pahaloomulised ja täpsustamata kasvajad (sh. tsüstid ja polüübid)		Rinnavähk		Maksa adenoom, maligne maksakasvaja	
Immuunsüsteemi häired			Ülitundlikkus		
Ainevahetus- ja toitumishäired		Vedelikupeetus	Hüperlipideemia		Hüperkolesteroleemia, hüpertriglütserideemia
Psühhiaatrilised häired	Depressiivne meeleolu, meeleolu muutused	Libiido langus, libiido kadumine, närvilisus	Libiido suurenemine, libiido kadumine, närvilisus		Ärrituvus
Närvisüsteemi häired	Peavalu	Migreen		Südameveresoonkonna juhtumid, Sydenham'i koorea	Aju-veresoonkonna häired, pearinglus, epilepsia ägenemine
Silma kahjustused			Kontaktläätsede talumatus	Nägemishäired	

Kõrva ja labürindi kahjustused			Otoskleroos		
Südame häired				Müokardiinfarkt	
Vaskulaarsed häired		Hüpertensioon	Venoosne embolism		Arteriaalne embolism, flebiit
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired					Pulmonaarembolism
Seedetrakti häired	Iiveldus, kõhvalu	Oksendamine, kõhulahtisus	Haavandiline koliit, Crohn'i tõbi	Pankreatiit	
Maksa ja sapiteede häired	Kolelitiias				Kolestaatiline ikterus
Naha ja nahaluskoe kahjustused	Akne Kloasmid	Lööve, urtikaaria	<i>Erythema nodosum</i> , <i>Erythema multiforme</i>		Hüpertrihhoos, seborröa
Lihaskoe ja sidekoe kahjustused				Süsteemne erütematoosne luupus	Raskustunne
Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired	Metrorraagia, rindade hellus, valu rindades	Rindade suurenemine	Eritis rinnast, tupevoolus		Amenorröa, anovulatoorne seisund, rinnanäärme haigused, oligomenorröa, tupevoolus
Uuringud	Kehakaalu suurenemine		Kehakaalu vähenemine		

KSK-de kasutamiseiga on teatud järgmistest tõsistest kõrvaltoimetest naistel, mida on lähemalt käsitletud lõigus 4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel:

- venoossed trombemboolilised häired
- arteriaalsed trombemboolilised häired
- hüpertensioon
- maksakasvajad
- Crohni tõbi, haavandiline koliit, porfüüria, süsteemne erütematoosne luupus, rasedusherpes, Sydenhami korea, hemolüütilis-ureemiline sündroom, kolestaatiline ikterus.

Rinnanäärmevähi diagnoosimise sagedus on KSK-de kasutajate seas vähesel määral tõusnud. Et rinnanäärmevähk on nooremate kui 40-aastaste naiste seas väga harv, on sageduse arvuline tõus väike, kui arvestada rinnanäärmevähi üldist riski. Seos KSK-de kasutamiseiga on ebaselge. Täpsem teave on toodud lõikudes 4.3 Vastunäidustused ja 4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel.

Päriliku angioödeemiga naistel võivad eksogeensete östrogeenide kasutamisel tekkida või ägeneda angioödeemi nähud.

Võimalikest kõrvaltoimetest teavitamine

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

4.9 Üleannustamine

Puuduvad teated tõsistest üleannustamisega seotud kahjustustest. Üleannustamise sümptomite hulka võivad kuuluda iiveldus, oksendamine, ja noortel tüdrukutel võib esineda vereeritus. Spetsiifiline antidoot puudub ja ravi on sümptomaatiline.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline grupp: Gestageenide ja östrogeenide muutuvad kombinatsioonid, levonorgestreel ja etinüülöstradiool, ATC kood: G03AB03

Suukaudsete hormonaalsete rasestumisvastaste pillide toime põhineb erinevatel faktoritel, milledest peamisteks on ovulatsiooni inhibeerimine ja emakakaela lima koostise ja endomeetriumi muutused. Lisaks rasestumisvastasele toimele omavad suukaudsed kontratseptiivid teisi kasulikke toimeid. Menstruaaltsükkel muutub palju korrapärasemaks, menstruatsioonid on sageli vähemvalulikud ja vereeritus on nõrgem. Seoses viimatimainituga väheneb ka rauavaegusaneemia oht. Lisaks sellele on selgitatud, et suure annusega kontratseptiivid (50 mikrogrammi EE) vähendavad riski rinnanäärme fibrotsüstiliste tuumorite, munasarjatsüstide, väikese vaagna põletikuliste haiguste, emakavälise raseduse ja endomeetriumi- ning munasarjavähi tekkeks. Kas see on samuti ka väikese annuseliste kontratseptiivide puhul, vajab selgitamist.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Levonorgestreel

Imendumine

Pärast TRI-REGOL'i suukaudset manustamist imendub levonorgestreel kiiresti ja täielikult (biosaadavus ligi 100%) ja ei läbi esmast maksapassaaži.

Jaotumine

Levonorgestreel seondub ulatuslikult plasmavalkudega ja SHBG-ga (suguhormoone siduv globuliin) plasmas.

Biotransformatsioon

Peamine metabolism toimub Δ 4-3-oksü grupi taandamisel ja 2α , 1β ja 16β positsioonide hüdroksüleerimisel ning sellele järgneval konjugatsioonil. Enamus tsirkuleerivaid metaboliite on 3α , 5β -tetrahydro-levonorgestreeli sulfaadid; väljutatakse peamiselt glükuroniide. Osa algupärasest levonorgestreelist ringleb samuti 17β -sulfaadina. Esineb lai indiviidispetsiifiline metabolismi kliirensi variaabelsus, mis osaliselt seletab ka levonorgestreeli kontsentratsioonide suuri erinevusi erinevatel kasutajatel.

Eritumine

Levonorgestreel elimineerub keskmise poolväärtusajaga umbes 36 tundi. Levonorgestreel ja tema metaboliidid erituvad peamiselt uriiniga (40...60%) ja umbes 16...48% väljaheitega.

Etinüülöstradiool

Imendumine

Etinüülöstradiool imendub seedetraktist kiiresti ja täielikult. Plasma maksimumkontsentratsioon saavutub 1,5 tundi pärast sissevõtmist. Presüsteemse konjugatsiooni ja esmase maksapassaaži tulemusena on absoluutne biosaadavus 60%. Kurvialune pindala ja C_{max} tõusevad pisut mõne aja möödudes.

Jaotumine

Etinüülöstradiool seondub plasmavalkudega 98,8%, peaaegu ainult albumiinidega.

Biotransformatsioon

Etinüülöstradiool läbib presüsteemse konjugatsiooni nii peensoole limaskestas kui maksas. Soolefloora osavõtul hüdrolyüsuvad etinüülöstradiooli otsesed konjugaadid uuesti etinüülöstradiooliks, mis imendub uuesti ja toimub maksasisene tsirkulatsioon. Etinüülöstradiooli peamiseks metaboliseerumisteks on tsütokroom P-450-vahendatud hüdroksüleerumine peamisteks metaboliitideks – 2-OH-EE ja 2-metoksü-EE, mis hiljem omakorda metaboliseeruvad keemiliselt reaktiivseteks metaboliitideks.

Eritumine

Etinüülöstradiool kaob plasmast poolväärtusajaga umbes 29 tundi (26...36 tundi). Plasma kliirens varieerub 10 ja 30 L /tunnis vahel. Konjugaadid ja metaboliidid väljutatakse uriini ja väljaheitega, vahekorras 1:1.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Etinüülöstradiooli ja levonorgestreeli akuutse toksilisuse võime on madal. Kuna märgitud toimeaine prekliinilistes uuringutes võib käituda erinevalt, võib vastavaid tulemusi seoses inimestel kasutamise-ga pidada piiratuks.

Loomkatsetes põhjustas östrogen embrüoletaalse toime suhteliselt väikeses annuses; kirjeldati urogenitaaltrakti malformatsioone ja meesloote feminisatsiooni. Levonorgestreel põhjustas naisloote virilismi. Reproduktiiv-toksikoloogilistes uuringutes rottidel, hiirtel ja küülikutel ei näidanud teratogeenset toimet. Prekliinilised traditsioonilistel meetoditel saadud andmed korduva annuse mürgistuse, genotoksilisuse ja kartsinogeense potentsiaali kohta ei kinnitanud suurenenud riski inimestel kasutamiseks, va riskid, mida kirjeldati mujal käesolevas ravimi omaduste kokkuvõttes.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Roosad tabletid

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

Valged tabletid:

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

Kollased tabletid:

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

6.2 Sobimatus

Ei ole kohaldatav.

6.3 Kõlblikkusaeg

2 aastat

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida temperatuuril kuni 25 °C.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Alumiinium-PVC/PVDC blisterpakend

3 x 21 tabletti kalenderpakendis.

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

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erinõuded hävitamiseks ja käsitlemiseks

Käsitsemisel erinõudeid ei ole.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Gedeon Richter Plc.

Gyömrői út 19-21.

H-1103 Budapest

Ungari

8. MÜÜGILOA NUMBER

289399

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

17.12.1999/30.06.2011

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Ravimiametis kinnitatud novembris 2014