

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

REGULON, 150/30 mikrogrammi õhukese polümeerikattega tabletid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Iga õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 150 mikrogrammi desogestreeli ja 30 mikrogrammi etüüülöstradioli.

Teadaolevat toimet omav abiaine: 64,3 mg laktoosi (laktoosmonohüdraadina).

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Õhukese polümeerikattega tablett.

Valge või peaaegu valge ümmargune kumer 6 mm läbimõõduga õhukese polümeerikattega tablett, mille ühel küljel on märgistus „P8” ja teisel küljel „RG”.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Raseduse vältimine.

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

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Annustamine

Kuidas Regulon'i võtta

Tablette tuleb võtta pakendil märgitud järjekorras iga päev umbes samal kellaajal. 21 järjestikuse päeva jooksul võetakse iga päev 1 tablett. Iga järgmist pakendit alustatakse pärast 7-päevast tabletivaba perioodi; selle tabletivaba intervalli jooksul ilmneb menstruatsioonitaoline vereeritus. See vereeritus algab tavaliselt 2...3 päeval pärast viimase tableti sissevõtmist ega pruugi olla lõppenud järgmise pakendi alustamise ajaks.

Kuidas alustada Regulon'i võtmist

Eelnevalt (viimase kuu jooksul) ei ole hormonaalseid rasestumisvastaseid vahendeid 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 teiselt suukaudselt rasestumisvastaselt vahendilt

Eelistatult peaks naine alustama Regulon'i võtmist päev pärast eelnevalt kasutatud COC-i (kombineeritud hormonaalne kontratseptiiv, mida nimetatakse ka „pilliks“) viimase aktiivse (toimeainet sisaldava) tableti võtmist, kuid hiljemalt eelnevalt kasutatud hormonaalse kontratseptiivi tavapärasele tabletivabale intervallile või viimase platseebotableti (toimeainet mittesisaldava tableti) võtmisele järgneval päeval.

Üleminek progestageeni preparaadilt (ainult progestageeni sisaldavat tabletti nimetatakse ka „minipilliks“, süst, implantaat)

Naine võib „minipillidelt“ Regulon'ile üle minna suvalisel päeval (implantaadilt üleminekul - selle eemaldamise päeval; süstidelt üleminekul - päeval, mil järgmine süste oleks pidanud tehtama).

Pärast esimesel trimestril tehtud aborti

Tableti võtmist tuleb alustada koheselt. Sellisel juhul ei ole täiendavate rasestumisvastaste meetmete kasutamine vajalik.

Pärast sünnitust või teisel trimestril tehtud aborti

Rinnaga toitvad naised (vt lõik 4.6).

Naisele tuleb anda juhised, et ta alustaks tableti võtmisega 21...28 päeval pärast sünnitust või teise trimestri aborti. Teda tuleb informeerida, et kui ta alustab tablettide võtmisega hiljem, peab ta esimesel 7 tableti võtmise 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.

Võtmatajäänud (ununenud) tabletid

Kui tableti võtmisega ollakse hilinenud vähem kui 12 tundi, ei ole kontratseptiivne toime vähenenud. Naine peab võtma ununenud tableti niipea kui see talle meenub ning järgmised tabletid võetakse nagu tavaliselt.

Kui tableti võtmisega ollakse hilinenud rohkem kui 12 tundi, võib kontratseptiivne toime olla vähenenud. Võtmatajäänud tablettide korral tuleb arvesse võtta kahte järgnevat põhireeglit:

1. Tablettide võtmist ei tohi kunagi katkestada kauemaks kui 7 päevaks.
2. Hüpoalaamus-hüpofüüs-munasarja telje piisava supressiooni saavutamiseks on vajalik 7-päevane pidev tablettide võtmine.

Sellest lähtudes kehtivad igapäevases praktikas järgmised soovitused:

1. Nädal

Kasutaja peab võtma viimase võtmatajäänud tableti niipea, kui see talle meenub, isegi kui see tähendab, et ta peab võtma 2 tabletti samal ajal. Seejärel peab ta jätkama tablettide võtmist tavapärasel ajal. Järgneva 7 päeva jooksul peaks 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 võtmatajäänud tableti niipea, kui see talle meenub, isegi kui see tähendab, et ta peab võtma 2 tabletti samal ajal. Seejärel peab ta jätkama tablettide võtmist tavapärasel ajal. Eeldusel, et ununenud tabletile eelnenud 7 päeva jooksul on tablette võetud korrektselt, ei ole vaja täiendavaid kontratseptiivseid meetmeid kasutusele võtta. Kui see aga nii ei ole või kui ununenud on rohkem kui 1 tablett, tuleb naisele soovitada järgneva 7 päeva jooksul kasutada lisaks mõnda muud rasestumisvastast meetodit.

3. Nädal

Läheneva tabletivaba intervalli tõttu on rasestumisvastase toime nõrgenemise risk suur. Seda riski võib vältida reguleerides tablettide võtmise graafikut. Seega ei ole vaja täiendavaid

rasestumisvastaseid meetmeid kasutada, kui järgitakse ühte allpoolmainitud alternatiividest, 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 seitsme päeva jooksul lisaks mõnda muud rasestumisvastast meetodit.

1. Kasutaja peab võtma viimase võtmatajäänud tableti niipea, kui see talle meenub, isegi kui see tähendab, et ta peab võtma 2 tabletti samal ajal. Seejärel peab ta jätkama tablettide võtmist tavapärasel ajal. Ta peab alustama järgmise pakendiga kohe pärast viimase tableti võtmist käesolevast pakendist, st ilma tabletivaba intervallita kahe paki vahel. Kasutajal ei esine tõenäoliselt menstruaatsioonitaolist vereeritust kuni teise pakendi lõpuni, kuid tal võib esineda määrivat veritsust või läbimurde verejookse 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.

Hoiatused oksendamise või kõhulahtisuse korral

Kui oksendamine või tõsine diarröa ilmneb 3...4 tunni jooksul pärast tableti sissevõtmist, ei pruugi tablett olla täielikult imendunud. Seepärast tuleb sellisel juhul rakendada ununenud tablettide puhuks antud soovitusi nagu kirjeldatud lõigus „Võtmatajäänud (ununenud) tabletid“. Kui naine ei soovi oma senist tableti võtmise graafikut muuta, peab ta vajaliku(d) lisatableti(d) võtma teisest pakendist.

Kuidas menstruaatsioonilaadset vereeritust edasi lükata

Menstruaatsiooni edasilükkamiseks peab naine jätkama teise Regulon'i blisterpakendiga ilma tabletivaba perioodita. Tsükli võib pikendada vastavalt soovile kuni teise pakendi lõppemiseni. Tsükli pikendamise ajal võib naisel esineda läbimurde verejookse või määrivat veritsust. Regulon'i regulaarset võtmist jätkatakse seejärel pärast tavalist 7-päevast tabletivaba perioodi.

Menstruaatsiooni 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 menstruaatsioonilaadset verejooksu ja et tal esineb läbimurde verejooksu ning määrivat veritsust teise pakendi kasutamise ajal (täpselt nagu menstruaatsiooni edasilükkamise puhul).

Lapsed

Desogestreeali ohutus ja efektiivsus alla 18-aastastel noorukitel ei ole veel tõestatud. Andmed puuduvad.

Manustamisviis

Suukaudseks manustamiseks.

4.3 Vastunäidustused

Kombineeritud suukaudseid kontratseptiive (KSK-sid) ei tohi kasutada ühegi alltoodud seisundi esinemise korral. Kui mõni neist seisunditest peaks esimest korda ilmema hormonaalse kontratseptiivi kasutamise ajal, tuleb suukaudse rasestumisvastase preparaadi kasutamine kohe lõpetada.

- Venosne trombemboolia (VTE) või selle tekkerisk
 - Venosne trombemboolia - käesolev (antikoagulant-ravil) või anamneesis (nt süvaveenitromboos või kopsuemboolia).

- Teadaolev pärilik või omandatud eelsoodumus venoosse trombemboolia tekkeks, nt aktiveeritud C-valgu (APC) resistentsus (sh V faktori Leideni mutatsioon), antitrombiin-III vaegus, C-valgu vaegus, S-valgu vaegus.
 - Suurem kirurgiline protseduur koos pikaajalise liikumatusena (vt lõik 4.4).
 - Mitme riskifaktori esinemisest tingitud venoosse trombemboolia kõrge risk (vt lõik 4.4).
- Arteriaalne trombemboolia (ATE) või selle tekkerisk
 - Arteriaalne trombemboolia - käesolev või anamneesis (nt müokardiinfarkt) või selle eelne seisund (nt stenokardia).
 - Tserebrovaskulaarne haigus – insult praegu või anamneesis või selle eelne seisund (nt möödunud isheemiline atakk).
 - Teadaolev pärilik või omandatud eelsoodumus arteriaalse trombemboolia tekkeks, nt hüperhomotsüsteineemia ja fosfolipiidivastased antikehad (kardioliipiinivastased antikehad, luupusantikoagulant).
 - Varem esinenud koldeliste neuroloogiliste sümptomitega migreen.
 - Kõrge risk arteriaalse trombemboolia tekkeks mitme riskifaktori esinemise tõttu (vt lõik 4.4) või kui esineb üks tõsine riskifaktor näiteks:
 - vaskulaarsete sümptomitega suhkurtõbi;
 - raske hüpertensioon;
 - raske düslipoproteineemia.
 - Tõsine maksahaigus käesolevalt või anamneesis, kuni maksafunktsiooni näitajad ei ole normaliseerunud.
 - Maksakasvaja(d) (hea- või pahaloomuline) käesolevalt või anamneesis.
 - Pankreatiit või pankreatiit anamneesis, mis on seotud raske hüpertriglytserideemiaga.
 - Teadaolev, eelnenud või kahtlustatav rinnanäärmevähk.
 - Teadaolevad või kahtlustatavad suguhormoonsõltuvad pahaloomulised kasvaja(d) (nt suguelundite või rinnanäärmete).
 - Endomeetriumi hüperplaasia.
 - Diagnoosimata vaginaalne verejooks.
 - Teadaolev või kahtlustatav rasedus.
 - Ülitundlikkus toimeainete või lõigus 6.1 loetletud mis tahes aine suhtes.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Hoiatused

Mis tahes allpool nimetatud seisundi või riskifaktori esinemisel tuleb Regulon'i 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 Regulon'i kasutamine tuleb katkestada.

Vereringehäired

Venoosse trombemboolia (VTE) risk

Mis tahes kombineeritud hormonaalse kontratseptiivi (KHK) kasutamine suurendab venoosse trombemboolia (VTE) tekkeriski, võrreldes mittekasutamisega. **Levonorgestreeli, norgestimaati või noretisterooni sisaldavad ravimid on madalaima VTE tekkeriskiga. Teistel ravimitel, nt Regulon'il, võib VTE risk olla kuni kaks korda suurem. Otsus mis tahes ravimi kasutamise kohta, mis ei ole madalaima VTE tekkeriskiga, tuleb teha alles pärast naisele nõu pidamist, veendumaks, et ta mõistab Regulon'i 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.**

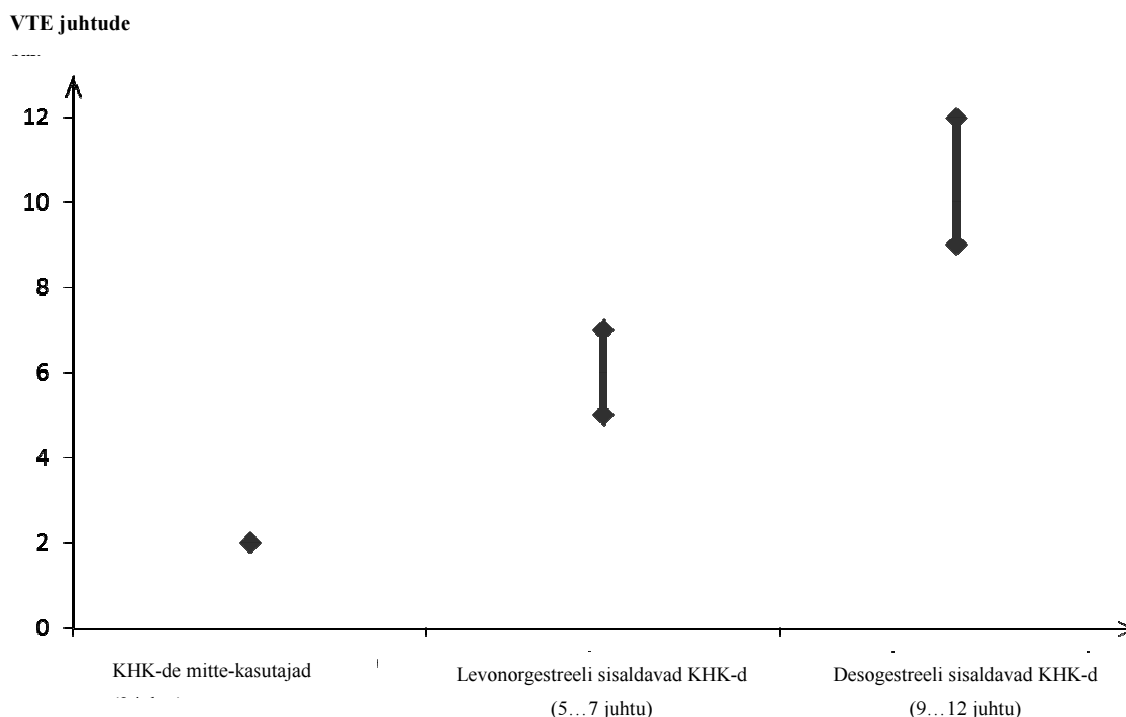
Naistel, kes ei kasuta KHK-d ja ei ole rasedad, tekib VTE ühe aasta jooksul ligikaudu kahel naisel 10 000-st. Sõltuvalt olemasolevatest riskifaktoritest (vt allpool), võib see risk olla individuaalselt ka palju kõrgem.

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

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

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

VTE juhtude arv 10 000 naise kohta ühes aastas



Hormonaalse kontratseptiivi väljakirjutamisel tuleb kogu seda teavet arvesse võtta. Nõustamisel kontratseptiivse meetodi valimisel tuleb arvestada kõike eelpool kirjeldatud.

Kontratseptiivsete pillide kasutajatel on väga harva teatatud ka muude veresoonte tromboosist (nt maksa, mesenteeriumi, neeru või silma võrkkesta veenides ja arterites).

VTE riskifaktorid

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

Regulon 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).

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.

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	Nendel juhtudel on soovitatav plaastri/pilli/rõnga kasutamine katkestada (plaanilise kirurgilise protseduuri korral vähemalt neli nädalat varem) ja mitte taasalustada enne, kui täielikust liikumisvõime taastumisest on möödunud kaks nädalat. Soovimatu raseduse vältimiseks tuleb kasutada muud rasestumisvastast vahendit. Kui Regulon'i kasutamist ei ole eelnevalt katkestatud, tuleb kaaluda tromboosivastast ravi.
Märkus: ajutine liikumatus, sh lennureis kestvusega üle 4 tunni, võib samuti olla VTE riskifaktoriks, eriti naistel, kellel esineb ka teisi riskifaktoreid	
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 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 „Fertiilsus, rasedus ja imetamine“ 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, jalgaha 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). Regulon 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 tungivald 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 koordineerimishäired;
- äkki tekkinud segasusseisund, rääkimis- või mõistmisraskus;
- äkki tekkinud nägemishäire ühes või mõlemas silmas;
- äkki tekkinud tugev või pikaajaline teadmata põhjusega peavalu;
- teadvusekaotus või minestamine krampidega või ilma.

Ajutised sümptomid viitavad mööduvale isheemilisele atakile (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, sedehyäired või lämbumistunne;
- higistamine, iiveldus, oksendamine või pearinglus;
- äärmine nõrkus, ärevus või õhupuudus;

- kiire või ebakorrapärane südamerütm.

Ühe tõsise või mitme venoosse või arteriaalse haiguse riskifaktori esinemine võib samuti olla vastunäidustuseks. Arvestada tuleb ka antikoagulantravi võimalikkusega. KHK-de kasutajate tähelepanu tuleb juhtida sellele, et tromboosi võimalike sümptomite ilmnemise korral peavad nad võtma ühendust oma raviarstiga. Tromboosi kahtluse või selle diagnoosi kinnitamise korral tuleb KHK kasutamine lõpetada. Antikoagulantravi (kumariinid) teratogeensuse tõttu tuleb alustada adekvaatset alternatiivset kontratseptiooni.

Kasvajad

Mõnedes epidemioloogilistes uuringutes on registreeritud kontratseptiivsete tablettide pikaajaliste kasutajate hulgas emakakaelavähi suurenenud riski. Siiski ei ole piisavalt selgitatud mil määral see leid võib olla mõjutatud seksuaalkäitumise ja teiste faktorite [nt inimese papilloomiviirus (HPV)] poolt.

54 epidemioloogilise uuringu meta-analüüs on näidanud, et naistel, kes kasutavad kontratseptiivseid tablette on kõrgenenud risk rinnanäärmevähi tekkeks. See suurenenud risk väheneb järk-järgult 10 aasta jooksul pärast kontratseptiivsete tablettide kasutamise lõpetamist. Kuna rinnavähk on alla 40-aastaste naiste seas haruldane seisund, siis on kontratseptiivsete tablettide praegustel ja endistel kasutajatel diagnoositud rinnavähi juhtumite arvu tõus madal võrreldes rinnavähi riskiga kogu nende eluaja jooksul. Need uuringud ei anna tõendeid põhjuslikust seosest. Mulje suurenenud riskist võib olla tingitud rinnavähi varasemast diagnoosimisest kontratseptiivsete tablettide kasutajatel, kontratseptiivsete tablettide bioloogilistest toimetest või nende mõlema kombinatsioonist. Kontratseptiivsete tablettide kasutajatel diagnoositud rinnavähi juhud kalduvad olema kliiniliselt vähem kaugelearenenud võrreldes diagnoositud rinnavähi juhtudega mittekasutajatel.

Kontratseptiivsete tablettide kasutajatel on harvadel juhtudel täheldatud healoomulisi maksakasvajaid ja veelgi harvemini pahaloomulisi maksakasvajaid. Üksikujuhtudel on need kasvajad põhjustanud eluohtlikke intraabdominaalseid verejookse. Kui kontratseptiivseid tablette võtval naisel esineb tugev valu ülakõhus, hepatomegalia või intraabdominaalse verejooksu sümptomid, tuleb diferentsiaaldiagnostiliselt arvestada ka maksakasvajaga.

Muud seisundid

Naised hüpertriglütserideemia või päriliku soodumusega sellele seisundile võivad omada kõrgenenud riski pankreatiidi tekkeks kontratseptiivsete tablettide kasutamise ajal.

Kuigi paljudel kontratseptiivseid tablette kasutavatel naistel on täheldatud väikseid vererõhu väärtuste suurenemisi, esineb kliinilise tähtsusega vererõhu tõusu harva. Ainult neil harvadel juhtudel on kontratseptiivsete tablettide kasutamise kohene lõpetamine õigustatud. Süsteemset seost kontratseptiivsete tablettide kasutamise ja kliinilise hüpertensiooni vahel ei ole kindlaks tehtud. Kui kontratseptiivsete tablettide kasutamise ajal eelnevalt olemasolev hüpertensioon ei allu adekvaatselt antihüpertensiivsele ravile, tuleb kontratseptiivsed tabletid ära jätta. Vajadusel võib kontratseptiivsete tablettide kasutamist jätkata, kui antihüpertensiivse raviga saavutatakse normaalsed vererõhu väärtused.

On teateid, et järgnevad seisundid võivad tekkida või ägeneda nii raseduse kui kontratseptiivsete tablettide kasutamise ajal, kuid tõendid nende seose kohta kontratseptiivsete tablettidega ei ole lõplikud: ikterus ja/või sügelus seoses kolestaasiga; sapikivide teke; porfüüria; dissemineerunud erütematoosluupus; hemolüütilis-ureemiline sündroom; *chorea Sydenham*; *herpes gestationis*; otoskleroosist tingitud kuulmise kaotus.

Maksafunktsiooni ägedad või kroonilised häired võivad muuta hädavajalikuks kontratseptiivsete tablettide kasutamise katkestamise kuni maksafunktsiooni näitajad on normaliseerunud. Korduv kolestaatiline ikterus ja/või kolestaasiga seotud sügelus, mis ilmnes esmakordselt raseduse varajases staadiumis või eelmisel suguhormoonide kasutamisel, nõuab kontratseptiivsete tablettide kasutamise lõpetamist.

Kuigi kontratseptiivsed tabletid võivad mõjutada perifeerset insuliiniresistentsust ja glükoositolerantsust, puuduvad tõendid ravirežiimi muutmise vajalikkuse kohta kontratseptiivseid tablette kasutaval diabeetikutel. Siiski tuleb diabeetikuid kontratseptiivsete tablettide kasutamise ajal tähelepanelikult jälgida.

Kombineeritud kontratseptiivsete tablettide kasutamisega on seostatud Crohni tõbe, endogeenset depressiooni, epilepsiat ja haavandilist koliiti.

Aeg-ajalt võib ilmned kloasme, eriti neil naistel, kel on anamneesis rasedusaegne kloasm. Naised, kel on kalduvus kloasme tekkeks, peavad kontratseptiivsete tablettide võtmise ajal hoiduma otsese päikesevalguse või ultraviolettkiirguse eest.

Meditsiiniline läbivaatus/konsultatsioon

Enne Regulon'i alustamist või taasalustamist tuleb naiselt võtta täielik meditsiiniline anamnees (sh perekonna anamnees) ja välistada rasedus. Tuleb mõõta vererõhku ja teostada füüsiline läbivaatus lähtudes vastunäidustustest (vt lõik 4.3) ja hoiatustest (vt lõik 4.4). Oluline on juhtida naise tähelepanu venoosse ja arteriaalse tromboosiga seotud teabele, sh Regulon'i 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. Uuringute sagedus ja olemus peavad põhinema kehtival ravijuhisel ning neid tuleb kohandada igale naisele eraldi.

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

Vähenenud efektiivsus

Suukaudsete rasestumisvastaste preparaatide toime võib väheneda võtmatajäänud tablettide (vt lõik 4.2), oksendamise või raske kõhulahtisuse korral (vt lõik 4.2) või manustamisel koos teiste ravimitega (vt lõik 4.5).

Halvenenud menstruaaltsükli kontroll

Kõigi hormonaalsete rasestumisvastaste preparaatide võtmisel võib esineda ebaregulaarset vereeritust (määrimine või läbimurdeveritus), eriti kasutamise esimestel kuudel. Seetõttu on veritsuse ebaregulaarsust objektiivne hinnata alles pärast umbes kolme tsükli pikkust kohanemisperioodi.

Kui veritsuste ebaregulaarsus püsib või ilmneb pärast eelnevalt regulaarseid tsikleid, tuleb kaaluda mittehormonaalseid põhjusi ja rakendada adekvaatseid diagnostilisi meetmeid, et välistada maliigus ja rasedus. Nende hulka võib kuuluda emakaõõne kuretaaž.

Mõnedel naistel ei esine tabletivabal perioodil menstruaaltsükli ebaregulaarset vereeritust. Kui rasestumisvastaseid tablette on võetud vastavalt kirjeldatud juhistele (vt lõik 4.2), siis on ebatõenäoline, et naine on rasestunud. Siiski, kui enne esimest ärajäänud menstruaaltsükli ebaregulaarset vereeritust ei ole rasestumisvastaseid tablette võetud vastavalt instruksioonidele või juhul, kui ära jäävad kaks menstruaaltsükli ebaregulaarset vereeritust, tuleb enne kontratseptiivsete tablettide võtmise jätkamist välistada rasedus.

Naistepuna (*Hypericum perforatum*) sisaldavaid taimseid preparaate ei tohi Regulon'i võtmise ajal kasutada, plasmakontsentratsiooni ja Regulon'i kliiniliste toimete vähenemise riski tõttu (vt lõik 4.5).

See ravim sisaldab 64,3 mg laktoosi ühes tabletis. Patsiendid, kellel on harvaesinev pärilik galaktoosi talumatus, laktaasi defitsiit või glükoosi-galaktoosi malabsorptsioon, ei tohi seda ravimit võtta.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Ravimite koostoimed, mille tulemuseks on suguhormoonide kliirensi suurenemine, võivad põhjustada läbimurdeveritsust ja kontratseptsiooni ebaõnnestumist. Selline koostoime on tõestatud hüdatoniinide, barbituraatide, primidooni, bosentaani, karbamasepiini, rifampitsiini ja rifabutiiniga; samuti kahtlustatakse seda toimet ka okskarbasepiini, modafiniili, topiramaadi, felbamaadi, ritonaviiri, griseofulviini ja naistepuna ürti sisaldavate ravimite puhul. Ka indutseeriva võimekusega HIV proteaasi inhibiitorid (nt ritonaviir ja nelfinaviir) ning mittenukleosiidsed pöördtranskriptaasi inhibiitorid (nt nevirapiin ja efavirens) võivad mõjutada maksaainevahetust. Selle koostoime mehhanism näib põhinevat nende ravimite maksaensüüme indutseerivatel omadustel, mille tulemusena võib kiirenda suguhormoonide kliirens. Maksimaalne ensüümiinduktsioon ei ole nähtav tavaliselt enne 2...3 nädalat pärast ravi alustamist, ent võib püsida vähemalt 4 nädalat pärast ravi lõpetamist.

Kontratseptsiooni ebaõnnestumisest on teatatud ka selliste antibiootikumide nagu ampitsilliini ja tetratsükliinidega. See toimemehhanism ei ole selge.

Naised, kes saavad samaaegselt lühiajalist (kuni 1 nädal) ravi mõne ülalmainitud ravimirühma või üksiku teise ravimiga, peavad ajutiselt (st nimetatud ravimi kasutamise ajal ja 7 päeva pärast selle ravimi ärajätmist) kasutama koos rasestumisvastaste tablettidega ka barjäärimeetodit. Mikrosomaalseid ensüüme indutseerivaid ravimeid (nt rifampitsiin) kasutavad naised peavad kasutama barjäärimeetodit koos kontratseptiivsete tablettidega nii samaaegse ravi ajal rifampitsiiniga kui ka veel 28 päeva vältel pärast rifampitsiini kasutamise lõpetamist. Kui samaaegselt teise ravimi manustamine kestab kauem kui rasestumisvastaste tablettide pakendis jätkub tablette, tuleb järgmise pakendiga alustada ilma tavapärase tabletivaba perioodita.

Pikaajalist ravi maksaensüüme indutseerivate ravimitega saavatel naistel on ekspertide poolt soovitatav tõsta kontratseptiivse steroidi annust. Kui kontratseptiivi kõrge annus ei ole soovitatav või see kõrge annus osutub ebapiisavaks või ohtlikuks, nt ebaregulaarsete veritsuste korral, tuleb soovitada mõnda muud kontratseptsiooni meetodit.

Taimseid ravimeid, mis sisaldavad naistepuna (*Hypericum perforatum*) ei tohi koos Regulon'iga kasutada, kuna see võib potentsiaalselt viia kontratseptiivse toime kadumiseni. Teatatud on läbimurdeveritsusest ja soovimatust rasestumisest. See on tingitud ravimeid metaboliseerivate ensüümide indutseerimisest naistepuna poolt. Ensüüme indutseeriv toime võib kesta vähemalt 2 nädalat pärast ravi lõpetamist naistepunaga.

Kombineeritud suukaudse rasestumisvastase preparaadi kasutamise korral koos ritonaviiriga väheneb etinüülöstradioli keskmine AUC 41% võrra, seetõttu tuleb nimetatud ravimite samaaegsel kasutamisel kaaluda suurema etinüülöstradioli sisaldusega suukaudse rasestumisvastase preparaadi või alternatiivsete rasestumisvastaste meetodite kasutamist.

Hormonaalsed kontratseptiivid võivad mõjutada teatud teiste toimeainete metabolismi. Kontsentratsioonid vereplasmas ja kudedes võivad vastavalt kas suureneda (nt tsüklosporiin) või väheneda (nt lamotrigiin).

Märkus: Võimalike koostoimete kindlakstegemiseks tuleb lugeda ka samaaegselt kasutatavate ravimite ravimiinfot.

Laboratoorsed analüüsid

Kontratseptiivsete steroidide kasutamine võib mõjutada teatud laboratoorsete analüüsides tulemusi, sealhulgas maksa-, kilpnäärme-, neerupealiste- ja neerufunktsiooni biokeemilisi parameetreid, (transport)valkude, nt kortikosteroidide siduva globuliini plasmataset ja lipiidide/lipoproteiinide fraktsioone, süsivesikute metabolismi ning verehübivuse ja fibrinolüüsi parameetreid. Muutused jäävad tavaliselt analüüsitulemuste normaalväärtuste piiridesse.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Kui rasedus avastatakse Regulon'i kasutamise ajal, tuleb selle edasine kasutamine koheselt lõpetada. Siiski ei ole enamuse epidemioloogilised uuringud näidanud sünnidefektide riski suurenemist neil lastel, kelle emad võtsid KHK-sid enne rasedust, ega teratogeenset toimet, kui KHK-sid võeti tahtmatult raseduse varases staadiumis.

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

Imetamine

KHK-d võivad mõjutada rinnaga toitmist, sest nad võivad vähendada rinnapiima hulka ja muuta selle koostist. Seetõttu ei ole KHK-de kasutamine üldjuhul soovitatav enne, kui laps on rinnast täielikult võõrutatud. Kontratseptiivsete steroidide ja/või nende metaboliitide väikesed annused võivad erituda rinnapiima, kuid ei ole tõestatud, et need avaldavad kõrvaltoimeid lapse tervisele.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Toimeid autojuhtimise ja masinate käsitsemise võimele ei ole täheldatud.

4.8 Kõrvaltoimed

Nii nagu kõigi KHK-dega võivad tekkida muutused vaginaalses veritsuses, eriti kasutamise esimestel kuudel. Nendeks võivad olla muutused veritsuse sageduses (ära jäämine, harvenemine, sagenemine või pidevaks muutumine), intensiivsuses (vähenemine või rohkenemine) või kestuses.

Võimalikud KHK-de kasutamisega seotud kõrvaltoimed, millest on teatatud 150 mikrogrammi desogestreeeli ja 20 mikrogrammi etüünlöstradioli sisaldava KHK-ga (nagu Regulon) või KHK-de kasutajatel üldiselt on loetletud allpool toodud tabelis¹. Kõik kõrvaltoimed on loetletud organsüsteemi klassi ja esinemissageduse järgi: sage ($\geq 1/100$), aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$) ja harv ($\geq 1/10\,000$ kuni $< 1/1000$).

Organsüsteemid	<i>Väga sage</i>	<i>Sage</i>	<i>Aeg-ajalt</i>	<i>Harv</i>
Immuunsüsteemi häired				Ülitundlikkus
Endokriinsüsteemi häired	Ebaregulaarne veritsus	Amenorröa, düsmenorröa, premenstruaalne sündroom,		
Ainevahetus- ja toitumishäired			Vedelikupeetus	
Närvisüsteemi häired		Libiido muutused, depressiivne meeleolu, peavalu, pearinglus, närvilisus	Migreen	
Silma kahjustused				Kontaktläätsede talumatus

Kõrva ja labürindi kahjustused				Otoskleroos
Vaskulaarsed häired			Hüpertensioon	Venoosne või arteriaalne trombemboolia
Seedetrakti häired		Iiveldus, kõhuvalu	Oksendamine, kõhulahtisus	
Naha ja nahaaluskoe kahjustused		Akne	Lööve, urtikaaria	Nodoosne erüteem, multiformne erüteem
Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired		Rindade valulikkus, rindade hellus, kehakaalu tõus	Rinnanäärmete suurenemine	Eritis tupest, eritis rinnanäärmeist
Uuringud		Kehakaalu suurenemine		Kehakaalu vähenemine

¹Nimekirjas on kõige sobivam MedDRA termin, mis kirjeldab teatud kõrvaltoimet. Nimekirjas ei ole sünonüüme ega seotud seisundeid, kuid ka nendega tuleb arvestada.

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Kombineeritud suukaudseid kontratseptiive kasutavatel naistel teatati järgmistest tõsistest kõrvaltoimetest, mida on käsitletud lõigus 4.4 „Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel“. Need on:

- Hüpertensioon;
- Hormoonsõltuvad kasvaja (nt maksakasvaja, rinnanäärmevähk);
- Teatud seisundite ilmumine või halvenemine, millede seos COC-de kasutamisega ei ole tõestatud: Crohni tõbi, haavandiline koliit, epilepsia, migreen, endometriosis, emakamüoom, porfüüria, dissemineerunud eritematoosluupus, rasedusaegne herpes, *chorea Sydenhami*, hemolüütilis-ureemiline sündroom, kolestaatiline ikterus;
- Kloasm.

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.

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.raviamet.ee kaudu.

4.9 Üleannustamine

Puuduvad teated tõsistest kahjulikest toimetest seoses üleannustamisega. Sellistel juhtudel võivad esineda järgmised sümptomid: iiveldus, oksendamine ja noortel tütarlastel vähene vereeritus tupest. Antidoot puudub ja edasine ravi peab olema sümptomaatiline.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: Progesteronide ja östrogeenide fikseeritud kombinatsioonid, ATC-kood: G03AA09

Hormonaalsete rasestumisvastaste preparaatide kontratseptiivne toime põhineb erinevate tegurite koostoimel, milledest olulisimad on ovulatsiooni pärssimine ja endomeetriumi muutused.

Regulon on kombineeritud hormonaalne rasestumisvastane preparaat, mis sisaldab etüüülöstradioli ja progestageen desogestreeli.

Etüüülöstradiool on hästituntud sünteetiline östrogeen.

Desogestreel on sünteetiline progestageen. Pärast suukaudset manustamist on desogestreelil tugev ovulatsiooni pärssiv aktiivsus, tugev progestageenne ja nõrk antiöstrogeenne aktiivsus, väga nõrk androgeenne/anaboolne aktiivsus; östrogeenne aktiivsus puudub.

Kõrgemaannuseliste KHK-de (50 mikrogrammi etüüülöstradioli) kasutamisega väheneb emakakaela- ja munasarjavähi risk. Kas see kehtib ka madalamaannuseliste KHK-de kohta, ei ole veel selge.

Lapsed

Kliinilised andmed efektiivsuse ja ohutuse kohta alla 18-aastastel noorukitel puuduvad.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Desogestreel

Imendumine

Pärast Regulon'i suukaudset manustamist imendub desogestreel kiiresti ning muundub 3-keto-desogestreeliks. Maksimaalne plasmakontsentratsioon saavutatakse 1,5 tundi pärast manustamist. 3-keto-desogestreeli absoluutne biosaadavus on 62...81%.

Jaotumine

95,5...99% 3-keto-desogestreelist on seotud plasmavalkudega, peamiselt albumiini ja SHBG-ga (suguhormoone siduv globuliin). Etüüülöstradioli poolt indutseeritud SHBG taseme tõus mõjutab nii plasmavalkudega seotud 3-keto-desogestreeli hulka kui ka 3-keto-desogestreeli jaotumist plasmavalkude vahel. Seetõttu suureneb 3-keto-desogestreeli plasmakontsentratsioon ravi ajal aeglaselt, saavutades tasakaalukontsentratsiooni 3...13 päeva jooksul.

Biotransformatsioon

3-keto-desogestreeli I-faasi metabolism hõlmab tsütokroom P450 poolt katalüüsivat hüdroksüleerimist ja sellele järgnevat C3 positsiooni dehüdrogeenimist. 3-keto-desogestreeli aktiivne metaboliit allub edasisele redutseerimisele; metabolismi lõpp-produktid konjugeeritakse sulfaatide ja glükuroniididega. Loomuuringud on näidanud, et enterohepaatilisel tsirkulatsioonil ei ole tähendust desogestreeli gestageense aktiivsuse aspektist.

Eritumine

3-keto-desogestreel elimineerub keskmise poolväärtusajaga ligikaudu 31 tundi (24...38 tundi), plasmakliirens varieerub vahemikus 5,0...9,5 l/tunnis. Desogestreel ja tema metaboliidid erituvad uriini ja väljaheitega vabade steroidide või konjugaatidena. Uriiniga ja väljaheitega eritunud metaboliitide suhe on 1,5:1.

Tasakaalukontsentratsiooni seisundid

Tasakaalukontsentratsiooni seisundis on 3-keto-desogestreeli tase plasmas tõusnud 2...3 korda.

Etüüülöstradiool

Imendumine

Etüüülöstradiool imendub kiiresti ja maksimaalne plasmakontsentratsioon saavutatakse 1,5 tundi pärast manustamist. Presüsteemse konjugaatsiooni ja esmase maksapassaaži tulemusena on absoluutne

biosaadavus 60%. Kontsentratsioonikõvera alune pindala (AUC) ja C_{max} tõusevad pisut mõne aja möödudes.

Jaotumine

98,8% etinüülöstradioolist on seotud plasmavalkudega, enamasti ainult albumiiniga.

Biotransformatsioon

Etinüülöstradiool läbib presüsteemse konjugatsiooni nii peensoole limaskestas kui ka maksas. Etinüülöstradiooli otseste konjugaatide hüdrolüüsimisel soolefloora osavõtul tekib uuesti etinüülöstradiool, mis võib uuesti imenduda ja seega toimub enterohepaatiline tsirkulatsioon. Etinüülöstradiooli peamiseks metaboliseerumisteks on tsütokroom P450 vahendatud hüdrosüleerimine, milles peamisteks metaboliitideks on 2-OH-EE ja 2-metoksü-EE. 2-OH-EE metaboliseeritakse edasi keemiliselt reaktiivseteks metaboliitideks.

Eritumine

Etinüülöstradiool kaob plasmast poolväärtusajaga ligikaudu 29 tundi (26...33 tundi); plasma kliirens varieerub vahemikus 10...30 l/tunnis. Etinüülöstradiooli konjugaadid ja tema metaboliidid väljutatakse uriini ja väljaheitega (vahekorras 1:1).

Tasakaalukontsentratsiooni seisundid

Tasakaalukontsentratsioon saavutatakse 3...4 päeva pärast, mil ravimi tase seerumis on ligikaudu 30...40% kõrgem kui pärast üksikannuse manustamist.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Toksikoloogilistes uuringutes ei ole leitud teisi toimeid kui need, mida saab seletada Regulon'i hormonaalsele profiilile tuginedes.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Tableti sisu: kartulitärklis, steariinhape, alfa-tokoferool, laktoosmonohüdraat, magneesiumstearaat, kolloidne ränidioksiid, veevaba, polüvidoon K 30.

Tableti kate: hüpromelloos, makrogool 6000, propüleenglükool.

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

3 aastat.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida temperatuuril kuni 30 °C.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Lakitud, trükikirjaga varustatud, kõva alumiiniumfoolium, kõva PVC/PVDC foolium-blister.

Üks blisters sisaldab 21 tabletti.

Üks või kolm blistrit on pakitud pappkarpi.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Erinõuded puuduvad.

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Gedeon Richter Plc.

Gyömrői út 19-21

1103 Budapest X

Ungari

Esindaja Eestis:

Richter Gedeon Eesti filiaal

Adamsoni 2

Tallinn 10137

8. MÜÜGILOA NUMBER

235598

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 11.12.1998

Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 31.03.2014

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Ravimiametis kinnitatud novembris 2014