

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Destele, 150 mikrogrammi/20 mikrogrammi tabletid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks tablett sisaldab 150 mikrogrammi desogestreeli ja 20 mikrogrammi etüüülöstradiooli.
INN. *Desogestrelum, ethinylestradiolum*.

Teadaolevat toimet omav abiaine: Üks tablett sisaldab 58 mg veevaba laktoosi.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Tablett

Tabletid on ümmargused, valged kuni valkjad, 5,00 mm, katmata, kaksikkumerad, ühele küljele on sisse pressitud „141“ ja teine külg on sile.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Raseduse vältimine.

Destele väljakirjutamisel tuleb võtta arvesse konkreetsel naisel käesoleval hetkel esinevaid riskifaktoreid, eriti venoosse trombemboolia (VTE) riskifaktoreid, ja seda, milline on VTE risk koos Destele'ga võrreldes teiste kombineeritud hormonaalsete kontratseptiividega (KHK) (vt lõigud 4.3 ja 4.4).

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Annustamine

Kuidas Destele't võtta

Tablette tuleb võtta blisterpakendil märgitud järjekorras iga päev ligikaudu samal kellaajal, vajadusel koos vähese vedelikuga. 21 järjestikuse päeva jooksul võetakse iga päev üks tablett. Iga järgmist pakendit alustatakse pärast 7-päevast tabletivaba perioodi; sellel ajal tekib tavaliselt menstruatsioonitaoline veritsus. See algab tavaliselt 2...3 päeva pärast viimase tableti võtmist ja ei pruugi olla lõppenud enne uue pakendi alustamist.

Kuidas alustada Destele võtmist

* *Varem (viimase kuu jooksul) ei ole hormonaalseid kontratseptiive kasutatud*

Tablettide võtmist tuleb alustada naise normaalse menstruaaltsükli esimesest päevast (st menstruaalvereerituse esimene päev). Alustada võib ka tsükli 2...5. päeval, kuid sel juhul on soovitatav kasutada tabletivõtmise esimese tsükli esimese 7 päeva jooksul lisaks barjäärimeetodit.

- * *Üleminek kombineeritud hormonaalselt kontratseptiivilt (kombineeritud suukaudne kontratseptiiv (COC, Combined Oral Contraceptive), vaginaalne rõngas või transdermaalne plaaster)*

Eelistatult peaks naine alustama Destele võtmist esimesel päeval pärast eelnevalt kasutatud KHK viimase aktiivse (toimeainet sisaldava) tableti võtmist, kuid hiljemalt tavalisele tabletivabale või eelmise KHK platseebot sisaldava tableti perioodile järgneval päeval. Juhul, kui eelnevalt on kasutatud vaginaalset rõngast või transdermaalset plaastrit, tuleb naisel alustada Destele võtmisega eelistatult rõnga või plaastri eemaldamise päeval, kuid hiljemalt päeval, millal oleks pidanud vaginaalse rõnga või transdermaalse plaastri uuesti paigaldama.

- * *Üleminek ainult gestageeni sisaldavalt meetodilt (ainult gestageeni sisaldav minipill, süsteravim, implantaat) või gestageeni vabastavalt emakasiseselt vahendilt (ESV)*

Naine võib ainult gestageeni sisaldavalt pillilt üle minna suvalisel päeval (implantaadilt või ESV-lt selle eemaldamise päeval, süsteravimilt päeval, mil peaks toimuma järgmine süste), kuid tal on soovitatav kõigil neil juhtudel kasutada lisaks barjäärimeetodit esimesel seitsmel tabletivõtmise päeval.

- * *Pärast esimese trimestri aborti*

Naine võib otsekohe alustada pillide võtmist. Sel juhul ei ole tal vaja kasutada lisaks muid rasestumisvastaseid meetodeid.

- * *Pärast sünnitust või teise trimestri aborti*

Naisel on soovitatav **alustada** pillide võtmist 21...28. päeval pärast sünnitust või teise trimestri aborti. Kui alustatakse hiljem, peab naisele soovitama, et ta kasutaks lisaks barjäärimeetodit esimesel seitsmel tabletivõtmise päeval. Kui seksuaalvahekord on siiski eelnevalt toimunud, tuleb enne KHK kasutamise alustamist välistada rasedus või oodata ära esimene menstruatsioon.

Teave imetamise kohta - vt lõik 4.6.

Soovitused võtmata jäänud tablettide korral

Kui kasutaja on tableti võtmisega hilineanud **vähem kui 12 tundi**, ei ole rasestumisvastane toime vähenenud. Naine peab võtma tableti niipea, kui see talle meenub. Järgmised tabletid võetakse tavapärasel ajal.

Kui tableti võtmisega on hilinetud **rohkem kui 12 tundi**, võib rasestumisvastane toime olla vähenenud. Võtmata jäänud tablettide korral tuleb lähtuda kahest põhireeglist:

1. Tablettide võtmist ei tohi kunagi katkestada kauemaks kui seitsmeks päevaks.
2. Hüpotalamus-hüpofüüs-munasarja telje adekvaatseks pärssimiseks on vajalik 7-päevane pidev tablettide võtmine.

Sellele vastavalt kehtivad igapäevases praktikas järgmised soovitused:

- * *1. nädal*

Kasutaja peab võtma viimase võtmatajäänud tableti niipea, kui see talle meenub, isegi kui see tähendab kahe tableti samaaegset võtmist. Seejärel tuleb jätkata tablettide võtmist tavalisel ajal. Järgneva 7 päeva jooksul tuleb kasutada lisaks barjäärimeetodit (nt kondoomi). Kui seksuaalvahekord leidis aset eelnenud 7 päeva jooksul, tuleb arvestada võimaliku rasestumisega. Mida rohkem tablette on vahele jäänud ning mida lähemale jääb see tabletivabale perioodile, seda suurem on rasestumise oht.

- * *2. nädal*

Kasutaja peab võtma viimase võtmatajäänud tableti niipea, kui see talle meenub, isegi kui see tähendab kahe tableti samaaegset võtmist. Seejärel tuleb jätkata tablettide võtmist tavalisel ajal. Kui naine on enne esimest võtmata jäänud tabletti 7 päeva jooksul korralikult tablette võtnud, puudub vajadus kasutada lisakaitsevahendeid. Kui see aga nii ei ole või kui võtmata on jäänud rohkem kui 1 tablett, tuleks soovitada, et naine kasutaks järgneva 7 päeva jooksul lisakaitsevahendeid.

** 3. nädal*

Oht rasestumisvastase toime usaldusväärsuse vähenemiseks on suur läheneva tabletivaba perioodi tõttu. Rasestumisvastase kaitse vähenemist võib siiski vältida, kohandades tabletivõtmise graafikut. Järgides ühte kahest järgnevast valikust ei ole vajadust kasutada lisakaitsevahendeid tingimusel, et esimese tableti võtmata jäämisele eelnenud 7 päeva jooksul on naine kõik tabletid võtnud korralikult. Kui see aga nii ei ole, tuleks naisele soovitada, et ta lähtuks esimesest soovitusel ja kasutaks ka järgneva 7 päeva jooksul lisakaitsevahendeid.

1. Kasutaja peab viimase võtmata jäänud tableti võtma niipea, kui see talle meelde tuleb, isegi kui see tähendab kahe tableti samaaegset võtmist. Seejärel tuleb jätkata tablettide võtmist tavapärasel ajal. Järgmise blisterpakendiga tuleb alustada kohe pärast eelmise lõpetamist, st kahe pakendi vahele ei jäeta tabletivaba perioodi. Kasutajal ei ilmne menstruatsioonitaolist vereeritust tõenäoliselt enne teise pakendi lõpetamist, kuid tal võib esineda määrimist veritsust või vaheveritsust tableti võtmise päevadel.
2. Naisele võib soovitada ka lõpetada tablettide võtmine kasutusel olevast pakendist. Sel juhul peab ta pidama 7-päevase tabletivaba perioodi, kaasa arvatud päevad, millal tal jäid tabletid võtmata. Seejärel tuleb alustada järgmist blisterpakendit.

Kui naisel jäi tablette võtmata ja sellele järgnevalt ei tekkinud esimese tavapärase tabletivaba perioodi jooksul menstruatsioonitaolist vereeritust, tuleb arvestada võimaliku rasedusega.

Soovitused seedetrakti häirete korral

Raskete seedetraktihäirete (nt oksendamine või kõhulahtisus) korral ei pruugi imendumine olla täielik ning tuleb kasutada lisakaitsevahendeid. Kui naine oksendab 3...4 tunni jooksul pärast tableti võtmist, tuleb uus (asendus-)tablett võtta nii kiiresti kui võimalik. Uus tablett tuleb võimalusel võtta 12 tunni jooksul pärast tavapärast aega. Kui möödunud on rohkem kui 12 tundi, siis kehtivad soovitused, mis on antud lõigus „Soovitused võtmata jäänud tablettide korral“. Kui naine ei soovi muuta tavapärast tabletivõtmise skeemi, siis ta peab võtma lisatableti(d) teisest blisterpakendist.

Kuidas menstruatsioonilaadset veritsust edasi lükata

Veritsuse edasi lükkamiseks peab naine jätkama uue Destele pakendiga ilma tabletivaba perioodita. Tsükli võib pikendada vastavalt soovile kuni teise pakendi lõppemiseni. Pikendatud kasutamisel võib esineda vaheveritsust või määrimist. Destele regulaarset võtmist jätkatakse seejärel pärast tavalist 7-päevast tabletivaba perioodi.

Menstruatsiooni alguse nihutamiseks harjumuspäraselt skeemijärgselt nädalapäevalt mõnele teisele nädalapäevale on soovitatav eesisevat tabletivaba perioodi lühendada nii mitme päeva võrra kui soovitakse. Mida lühem on tabletivaba periood, seda suurem on võimalus, et veritsust ei toimu ning teise pakendi kasutamise ajal võib esineda vaheveritsust või määrimist (sarnaselt menstruatsiooni edasilükkamisele).

Lapsed

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

Manustamisviis

Suukaudne.

4.3 Vastunäidustused

Kombineeritud hormonaalseid kontratseptiive (KHK) ei tohi kasutada järgmiste seisundite esinemisel. Kui mõni neist seisunditest peaks esimest korda ilmnema KHK kasutamise ajal, tuleb ravimi kasutamine otsekohe lõpetada.

- Ülitundlikkus toimeainete või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainetes suhtes.
- Venosne trombemboolia (VTE) või selle tekkerisk
 - o Venosne trombemboolia - käesolev (antikoagulant-ravil) või anamneesis (nt süvaveenitromboos või kopsuemboolia).
 - o Teadaolev pärilik või omandatud eelsoodumus venoosse trombemboolia tekkeks, nt aktiveeritud C-valgu (APC) resistentsus (sh V faktori Leideni mutatsioon), antitrombiin-III vaegus, C-valgu vaegus, S-valgu vaegus.
 - o Suurem kirurgiline protseduur koos pikaajalise liikumatusega (vt lõik 4.4).
 - o Mitme riskifaktori esinemisest tingitud venoosse trombemboolia kõrge risk (vt lõik 4.4).
- Arteriaalne trombemboolia (ATE) või selle tekkerisk
 - o Arteriaalne trombemboolia - käesolev või anamneesis (nt müokardiinfarkt) või selle eelne seisund (nt stenokardia).
 - o Tserebrovaskulaarne haigus – insult praegu või anamneesis või selle eelne seisund (nt mööduv isheemiline atakk).
 - o Teadaolev pärilik või omandatud eelsoodumus arteriaalse trombemboolia tekkeks, nt hüperhomotsüsteineemia ja fosfolipiidivastased antikehad (kardioliipiinivastased antikehad, luupusantikoagulant).
 - o Varem esinenud koldeliste neuroloogiliste sümptomitega migreen.
 - o Kõrge risk arteriaalse trombemboolia tekkeks mitme riskifaktori esinemise tõttu (vt lõik 4.4) või kui esineb üks tõsine riskifaktor näiteks:
 - vaskulaarsete sümptomitega suhkurtõbi;
 - raske hüpertensioon;
 - raske düslipoproteineemia.
- Pankreatiit praegu või anamneesis, kui selle põhjuseks on raske hüpertriglütserideemia.
- Raske maksahaigus või selle esinemine anamneesis, kuni maksafunktsiooni näitajad ei ole normaliseerunud.
- Maksakasvaja või selle esinemine anamneesis (hea- või pahaloomuline).
- Teadaolev või kahtlustatav suguhormoonsõltuv (nt suguelundite või rinnanäärmete) pahaloomuline kasvaja.
- Diagnoosimata vaginaalne verejooks.
- Endomeetriumi hüperplaasia.
- Rasedus või selle kahtlus.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

4.4.1 Hoiatused

Mis tahes allpool nimetatud seisundi või riskifaktori esinemisel tuleb Destele sobivust arutada koos naisega.

Naisele tuleb öelda, et nimetatud seisundite või riskifaktorite ägenemisel või esmakordsel ilmnemisel tuleb pöörduda oma arsti poole, et teha kindlaks, kas Destele kasutamine tuleb katkestada.

1. 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 Destele'l, võib VTE risk olla kuni kaks korda suurem. Otsus mis tahes ravimi kasutamise kohta, mis ei ole madalaima VTE tekkeriskiga, tuleb teha alles pärast naisega nõu pidamist, veendumaks, et ta mõistab Destele 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.

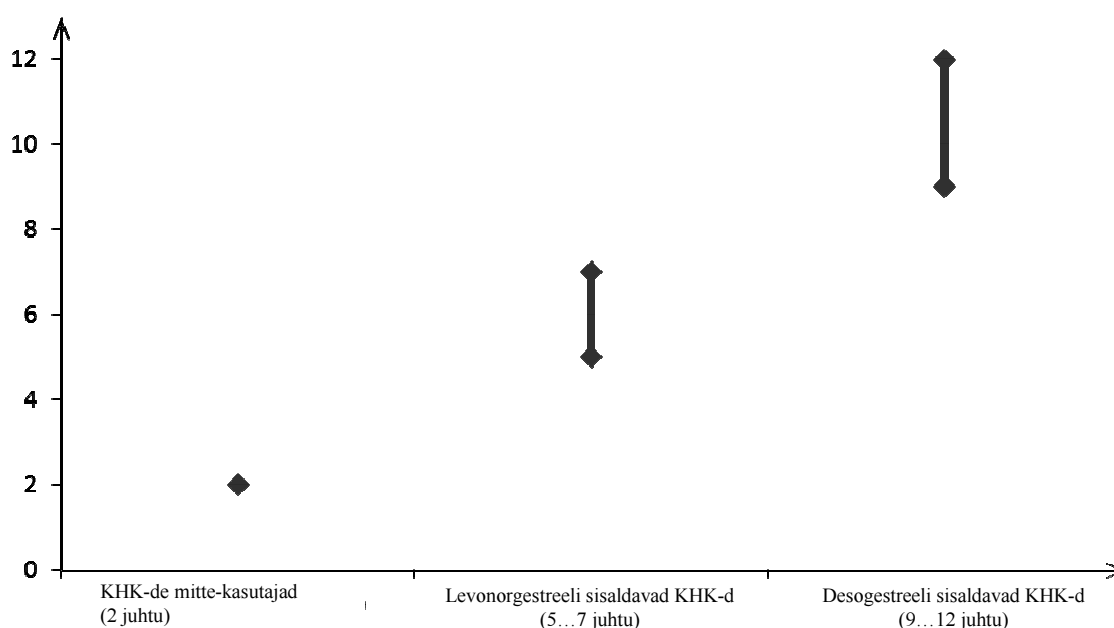
Hinnanguliselt¹ tekib VTE ühe aasta jooksul 9...12 naisel 10 000-st, kes kasutavad desogestreeli sisaldavaid KHK-sid; levonorgestreeli sisaldavate KHK-de kasutajate seas on vastav näitaja ligikaudu kuus juhtu².

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

VTE juhtude
arv



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

Puudub ühtne seisukoht selle kohta, kas need on seotud KHK-de kasutamisega või mitte.

VTE riskifaktorid

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

Destele 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 taas alustada enne, kui täielikust liikumisvõime taastumisest on möödunud kaks nädalat. Soovimatu raseduse vältimiseks tuleb kasutada muud rasestumisvastast vahendit. Kui Destele 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 varikoossete veenide ja pindmise tromboflebiidi võimaliku rolli kohta venoosse tromboosi tekkimisel või progresseerumisel.

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

VTE sümptomid (süvaveenitromboos ja kopsuemboolia)

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

Süvaveenitromboosi sümptomid võivad olla:

- ühepoolne jala ja/või jalalaba paistetus või paistetus piki jalaveeni;
- valu või tundlikkus jalgas, mis võib tunda anda ainult seistes või kõndides;
- haige jala kõrgem temperatuur, jalanaha punetus või värvimuutus.

Kopsuemboolia sümptomid võivad olla:

- äkki tekkinud ebaselge põhjusega õhupuudus või kiire hingamine;
- äkki tekkinud köha, millega võib kaasneda veriköha;
- terav valu rindkeres;
- tugev peapööritus või pearinglus;
- kiire või ebakorrapärane südamerütm.

Mõned nendest sümptomitest (nt õhupuudus, köha) on mittespetsiifilised ja neid võidakse ekslikult tõlgendada tavalisemate või vähemtõsiste haigustena (nt hingamisteede nakkused).

Veresoone sulgusele viitavad teised nähud võivad olla jäseme äkiline valu, paistetus ja kergelt sinine värvus.

Kui veresoone sulgus tekib silmas, võivad sümptomid varieeruda valutust hägustunud nägemisest kuni nägemiskaotuseni. Mõnikord võib nägemiskaotus tekkida peaaegu kohe.

Arteriaalse trombemboolia (ATE) risk

Epidemioloogilised uuringud on seostanud KHK-de kasutamist arteriaalse trombemboolia (müokardiinfarkt) või tserebrovaskulaarse haiguse (nt mööduv isheemiline atakk, insult) suurema tekkeriskiga. Arteriaalne trombemboolia võib lõppeda surmaga.

ATE riskifaktorid

Riskifaktoritega KHK-de kasutajatel suureneb arteriaalse trombemboolia tüsistuste või tserebrovaskulaarse haiguse risk veelgi (vt tabel). Destele on vastunäidustatud, kui naisel on üks tõsine või mitu ATE riskifaktorit, mille tõttu on tal kõrge risk arteriaalse tromboosi tekkeks (vt lõik 4.3). Kui naisel on riskifaktoreid rohkem kui üks, võib riski suurenemine olla suurem, kui üksikute riskifaktorite summa. Sellisel juhul tuleb arvestada ATE koguriski naisele. Kui ravimi kasu/riski suhet peetakse negatiivseks, ei tohi KHK-d määrata (vt lõik 4.3).

Tabel. ATE riskifaktorid

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

ATE sümptomid

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

Tserebrovaskulaarse haiguse sümptomid võivad olla:

- äkki tekkinud tuimus või nõrkus näos, käsivarres või jalas, eriti ühel kehapoolel;
- äkki tekkinud kõndimisraskus, pearinglus, tasakaalu- või 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 rindkeres, käsivarres või rinnaku all;
- ebamugavustunne, mis kiirgub selga, lõuga, kõripiirkonda, käsivarde, kõhtu;
- täistunne, sedehyäired või lämbumistunne;
- higistamine, iiveldus, oksendamine või peeringlus;

- äärmine nõrkus, ärevus või õhupuudus;
- kiire või ebakorrapärane südamerütm.

2. *Kasvajad*

Epidemioloogilised uuringud on näidanud, et suukaudsete kontratseptiivide pikaajaline kasutamine on riskiteguriks emakakaelavähi arenemisel inimese papilloomviirusega (HPV) nakatunud naistel. Siiski on siiani selgusetu, millisel määral mõjutavad seda segavad tegurid (nt erinevused seksuaalpartnerite arvus või rasestumisvastaste barjäärimeetodite kasutamises).

54 epidemioloogilise uuringu metaanalüüsil leiti, et samal ajal KHK kasutavatel naistel esineb veidi suurem suhteline risk rinnanäärmevähi diagnoosimiseks ($RR = 1,24$). See suurenenud risk väheneb järk-järgult 10 aasta jooksul pärast KHK kasutamise lõpetamist. Kuna rinnanäärmevähi esineb alla 40-aastastel naistel harva, siis rinnanäärmevähi lisadiagnooside arv praegu või hiljuti KHK kasutajate seas on väike võrreldes rinnanäärmevähi üldise riskiga. Need uuringud ei anna tõendeid haigestumise põhjuslike seoste kohta. Täheldatud riski suurenemise põhjuseks võib olla rinnanäärmevähi varasem diagnoosimine KHK kasutajatel, KHK bioloogilised toimed või kombinatsioon mõlemast. KHK kunagi kasutanute seas ei ole rinnanäärmevähi avastamise hetkel reeglina kliiniliselt nii kaugele arenenud kui nendel, kes ei ole kunagi KHK kasutanud.

Harvadel juhtudel on teatatud healoomulistest maksakasvajatest ning veelgi harvem pahaloomulistest maksakasvajatest KHK kasutajate seas. Üksikjuhtudel on need kasvajad põhjustanud eluohtlikke kõhuõõnesiseseid verejookse. Kui KHK kasutaval naisel esineb tugev valu ülakõhus, maksa suurenemine või kõhuõõnesisese verejooksu nähud, tuleb diferentsiaaldiagnostikas arvestada võimaliku maksakasvajaga.

Suurema annuseliste KHK (50 mikrogrammi etüüülöstradiooli) kasutamine vähendab endomeetriumi ja munasarjavähi riski. Kas see kehtib ka väikeseannuseliste KHK puhul, ei ole veel kinnitust leidnud.

3. *Muud seisundid*

Hüpertriglütserideemiaga naistel või nendel, kellel see on perekondlikus anamneesis, võib olla suurem risk pankreatiidi tekkeks KHK kasutamise ajal.

Kuigi paljudel KHK kasutavatel naistel on teatatud vererõhu vähesest tõusust, esineb kliinilise tähtsusega vererõhu tõusu harva. Vaid harvadel juhtudel on KHK kasutamise kohene lõpetamine õigustatud. Süsteemne seos KHK kasutamise ja kliinilise hüpertensiooni vahel ei ole tõestatud. Kui KHK kasutamise ajal varasema hüpertensiooniga patsiendil tekib siiski püsiv kliinilise tähtsusega hüpertensioon või oluline vererõhu tõus, mis ei allu piisavalt hüpertensioonivastastele ravile, tuleb KHK kasutamine lõpetada. Kui antihüpertensiivse raviga saavutatakse normotensiivsed väärtused, võib sobivuse korral alustada uuesti KHK kasutamist.

Järgmiste seisundite tekkest või ägenemisest on teatatud nii KHK kasutamisel kui ka raseduse ajal, kuid seos KHK kasutamisega ei ole siiski üheselt tõestatud: ikterus ja/või sügelus, mis on tingitud kolestaasist; sapikivide moodustumine; porfüüria; süsteemne erütematoosne luupus; hemolüütilis-ureemiline sündroom; Sydenham'i korea; gestatsioonih herpes; otoskleroosist tingitud kuulmislangus; (pärilik) angioödeem.

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

Ägedad või kroonilised maksafunktsiooni häired võivad vajada KHK kasutamise katkestamist kuni maksafunktsiooni näitajate normaliseerumiseni. Kui kordub kolestaatiline ikterus, mis esmalt tekkis raseduse ajal või ja/või kolestaasist tingitud sügelus, mis varem esines raseduse ajal või varasemal suguhormoonide kasutamisel, siis on nõutav lõpetada KHK kasutamine.

Kuigi KHK võivad omada toimet perifeersele insuliiniresistentsusele ja glükoositaluvusele, puuduvad tõendid raviskeemi muutmise vajadusest väikeseannuselisi KHK (sisaldavad < 0,05 mikrogrammi etüüülöstradioli) kasutavatel diabeetikutel. Siiski tuleb KHK võtvaid diabeediga naisi hoolikalt jälgida.

KHK kasutamise ajal on teatatud endogeense depressiooni, epilepsia, Crohni tõve ja haavandilise koliidi ägenemisest.

Mõnikord võivad tekkida kloasmid, eriti naistel, kellel on anamneesis raseduskloasmid. Kloasimide kalduvusega naistel tuleb KHK kasutamise ajal hoiduda liigsest päikesest ja ultraviolettkiirgusest.

Destele sisaldab laktoosi. Harvaesineva päriliku galaktoositalumatuse, laktaasi defitsiidi või glükoosi-galaktoosi malabsorptsiooniga patsiendid ei tohi seda ravimit kasutada.

Rasestumisvastase meetodi valimisel tuleb arvesse võtta kogu eelnevat informatsiooni.

4.4.2 Meditsiiniline läbivaatus/konsultatsioon

Enne Destele 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 Destele riskile võrreldes teiste KHK-dega, VTE ja ATE sümptomitele, 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 kehtivatel ravijuhistel ning neid tuleb kohandada igale naisele eraldi.

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

4.4.3 Efektiivsuse vähenemine

KHK efektiivsus võib väheneda seoses tablettide võtmata jätmisega (vt lõik 4.2), seedetrakti häiretega (vt lõik 4.2) või samaaegselt võetava ravimiga (vt lõik 4.5).

Destele võtmise ajal ei tohiks kasutada taimseid preparaate, mis sisaldavad naistepuna ürti (*Hypericum perforatum*), kuna on risk plasma kontsentratsiooni ja Destele kliinilise toime vähenemiseks (vt lõik 4.5).

4.4.4 Menstruaaltsükli reguleeriva toime vähenemine

Kõigi KHK kasutamisel võib esineda ebaregulaarset veritsust (nn määrimist või vaheveritsust), eriti pillide kasutamise esimestel kuudel. Seetõttu on ebaregulaarsete verejooksude hindamisel mõtet alles pärast ligikaudu kolme tsükli pikkust adaptatiivset perioodi.

Kui ebaregulaarsed verejooksud jätkuvad või tekivad pärast eelnevaid regulaarseid menstruaaltsükleid, tuleb kahtlustada mittehormonaalseid põhjusi ning sobivate diagnostiliste meetmete abil välistada pahaloomulisus ja rasedus. Siia võib kuuluda küretaaž.

Mõnedel naistel võib tabletivabal perioodil vereeritust mitte esineda. Kui KHK on manustatud vastavalt lõigus 4.2 kirjeldatud juhistele, on ebatõenäoline, et naine on rasestunud. Kui aga enne esimest ärajäänud menstruaalverejooksu ei võetud KHK vastavalt nendele juhistele või kui ära on jäänud kaks menstruaalverejooksu, tuleb enne KHK kasutamise jätkamist välistada rasedus.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

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

4.5.1 Koostoimed

Suukaudsete kontratseptiivide ja muude ravimite koostoimete tagajärjeks võivad olla vaheveritsus ja/või rasestumisvastase toime kadumine. Kirjanduses on märgitud järgmisi koostoimeid:

Maksaainevahetus

Koostoimeid võib esineda maksaensüüme indutseerivate ravimitega, mille tulemuseks võib olla suguhormoonide kliirensi suurenemine (nt hüdantoiinid, barbituraadid, primidoon, karbamasepiin, rifampitsiin, bosentaan ja tõenäoliselt ka okskarbasepiin, modafiniil, topiramaat, felbamaat, ritonaviir, griseofulviin ja taimset ravimit naistepuna ürti (*Hypericum perforatum*) sisaldavad preparaadid). Ka indutseeriva võimekusega HIV proteaasi inhibiitorid (nt ritonaviir ja nelfinaviir) ning mittenukleosiidsed pöördtranskriptaasi inhibiitorid (nt nevirapiin ja efavirens) võivad mõjutada maksaainevahetust.

Maksimaalset ensüümi induktsiooni ei esine üldjuhul enne 2...3 nädalat pärast ravimi võtmise alustamist, aga see võib püsida vähemalt 4 nädala jooksul pärast ravimi kasutamise lõpetamist.

Enterohepaatilise tsirkulatsiooni häired

Kontratseptiooni ebaõnnestumisest on teatatud ka antibiootikumide, nt penitsilliinide (ampitsilliin) ja tetratsükliinide kasutamisel. Selle toime mehhanism ei ole välja selgitatud.

Soovitused

Naised, kes kasutavad mõnda eelpool nimetatud ravimiklassi kuuluvat ravimit või üksikut toimeainet (maksaensüüme indutseeriv ravim), va rifampitsiin, peavad ajutiselt kasutama lisaks KHK-le ka barjäärimeetodit, st samaaegse ravimi manustamise ajal ja 7 päeva pärast nende ärajätmist või otsustama mõne muu rasestumisvastase meetodi kasuks.

Rifampitsiini, griseofulviini või teisi mikrosomaalseid ensüüme indutseerivaid ravimeid kasutavad naised peavad lisaks KHK-le kasutama barjäärimeetodit samaaegse ravimi manustamise ajal ja 28 päeva jooksul pärast nende ärajätmist.

Naistel, kes saavad pikaajalist ravi maksa ensüüme indutseerivate toimeainetega, on soovitatav kasutada mõnda muud usaldusväärset, mittehormonaalset rasestumisvastast meetodit.

Naised, kes saavad antibiootikumravi (välja arvatud rifampitsiin, vt eespool ja griseofulviin, mis toimivad samamoodi nagu mikrosomaalseid ensüüme indutseerivad ravimid), peavad kasutama barjäärimeetodit, kuni ravi lõpetamisest on möödunud 7 päeva.

Kui samaaegselt manustatav ravi kestab edasi pärast KHK blisterpakendi lõppemist, tuleb kohe alustada järgmise KHK pakendiga ning tavalist tablettivaba perioodi ei tehta.

Destele mõju teistele ravimitele

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

4.5.2 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.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Destele ei ole raseduse ajal näidustatud.

Kui rasestumine toimub Destele kasutamise ajal, tuleb edasine ravimi manustamine lõpetada. Siiski ei ole enamuse epidemioloogilistest uuringutest näidanud, et enne rasedust KHK kasutanud naiste puhul esineks suurem vastsündinu sünnidefektide risk ja KHK tahtmatul manustamisel raseduse varajases faasis ei ole täheldatud teratogeenseid toimeid.

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

Imetamine

KHK võivad mõjutada laktatsiooni, kuna vähendavad rinnapiima hulka ning muudavad selle koostist. Seega ei tohiks üldjuhul KHK kasutamist soovitada enne, kui laps on täielikult rinnapiimast võõrutatud. KHK kasutamise ajal võivad väikesed kogused kontratseptiivseid steroide ja/või nende metaboliite erituda rinnapiima. Need kogused võivad last mõjutada.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Ravimi toime kohta autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimele ei ole uuringuid läbi viidud. KHK kasutajatel ei ole täheldatud toimeid autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimele.

4.8 Kõrvaltoimed

Tõsised kõrvaltoimed KHK kasutajatel vt lõik 4.4.

Nagu kõigi KHK puhul, võivad tekkida muutused tupeveritsuses, eriti kasutamise esimestel kuudel. Nendeks võivad olla muutused veritsuse sageduses (ära jäämine, harvenemine, sagenemine või pidevaks muutumine), intensiivsuses (vähenemine või rohkenemine) või kestuses.

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

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

KHK kasutamisega seotud võimalikud kõrvaltoimed, millest on teatatud Destele kasutajatel või KHK kasutajatel üldiselt, on loetletud allpool toodud tabelis¹.

Kõrvaltoimete esinemissagedused on loetletud vastavalt:

Väga sage ($\geq 1/10$)
Sage ($\geq 1/100$ kuni $<1/10$)
Aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $<1/100$)
Harv ($\geq 1/10\,000$ kuni $<1/1000$)
Väga harv ($<1/10\,000$)
Teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel)

Organsüsteemi klass	Väga sage	Sage	Aeg-ajalt	Harv
Infektsioonid ja infestatsioonid				Tupe kandidiaas
Immuunsüsteemi häired				Ülitundlikkus
Ainevahetus- ja toitumishäired			Vedeliku peetus	
Psühhiaatrilised häired		Depressiivne meeleolu Meeleolu muutused	Libiido languse	Libiido tõus
Närvisüsteemi		Peavalu	Migreen	

häired		Pearinglus Närvilisus		
Silma kahjustused				Kontaktläätse talumatus
Kõrva ja labürindi kahjustused				Otoskleroos
Vaskulaarsed häired		Hüpertensioon		Trombemboolia (VTE, ATE)
Seedetrakti häired		Iiveldus Kõhuvalu	Oksendamine Kõhulahtisus	
Naha ja nahaaluskoe kahjustused		Akne	Lööve Urtikaaria	Nodoosne erüteem Multiformne erüteem Kihelus Alopeetsia
Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired	Ebaregulaarne veritsus	Valu rinnanäärmetes Rindade hellus Amenorröa Metrorraagia	Rinnanäärmete suurenemine	Voolus tupest Eritis rinnanäärmost
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid		Kehakaalu suurenemine		Kehakaalu vähenemine

¹ Loetelusse on lisatud kõige sobivam MedDRA termin, mis kirjeldab teatud kõrvaltoimet. Loetelus puuduvad sünonüümid või sarnased seisundid, kuid ka nendega tuleb arvestada.

KHK kasutavatel naistel on teatatud järgmistest tõsistest kõrvaltoimetest, mida on täpsemalt käsitletud lõigus 4.4:

- venoossed trombemboolsed häired;
- arteriaalsed trombemboolsed häired;
- hüpertensioon;
- hormoonsõltuvad kasvaja (nt maksakasvaja, rinnanäärmevähk);
- seisundite arenemine või halvenemine, millel puudub kindel seos OC kasutamisega: Crohni tõbi, haavandiline koliit, epilepsia, migreen, endometrioos, emakamüoom, porfüüria, süsteemne erütematoosne luupus, gestatsioonih herpes, Sydenham'i korea, hemolüütilis-ureemiline sündroom, kolestaatilise ikterus;
- kloasid;
- äge või krooniline maksafunktsiooni häire võib vajada KHK kasutamise katkestamist kuni maksafunktsiooni markerite normaliseerumiseni;
- päriliku angioödeemiga naistel võivad eksogeensed östrogeenid angioödeemi sümptomeid indutseerida või ägestada.

Suukaudsete kontratseptiivide kasutajate seas on mõnevõrra sagenenud rinnanäärmevähi diagnoosimine. Et rinnanäärmevähi esineb alla 40-aastastel naistel harva, siis see suurenemine on väike võrreldes rinnanäärmevähi üldise riskiga. Kausaalne seos KHK kasutamisega on teadmata. Lisainfo vt lõigud 4.3 ja 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.ravimiamet.ee kaudu.

4.9 Üleannustamine

Puuduvad teated tõsistest kahjulikest toimetest üleannustamise tagajärjel. Võimalikeks sümptomiteks sellisel juhul on iiveldus, oksendamine ja noortel tüdrukutel vähene vaginaalne vereeritus. Antidooti ei ole ning edasine ravi peab olema sümptomaatiline.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

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

KHK-de rasestumisvastane toime põhineb erinevate tegurite koostoimel, millest kõige tähtsamateks peetakse ovulatsiooni pärssimist ja muutusi emakakaela sekreedis. Peale rasestumise vältimise on KHK-del vaatamata teatud negatiivsetele omadustele (vt lõigud 4.4 ja 4.8) mitmeid positiivseid omadusi, millest võib olla kasu rasestumisvastase meetodi valikul. Menstruaaltsükkel muutub korrapärasemaks, menstruatsioon on sageli valutum ning veritsus vähesem. Viimane võib vähendada rauapuuduse esinemust. Suurimas mitmekeskuselises uuringus (n=23, 258 tsüklit) oli korrigeerimata Pearl indeks 0,1 (95% usaldusintervalliga 0,0...0,3). Lisaks teatati 4,5% naistest menstruatsioonitaolise veritsuse puudumisest ning 9,2% naistest ebaregulaarse veritsuse tekkimisest pärast 6 ravitsüklit.

Destele on KHK, mis sisaldab etüüülöstradiooli ja gestageenina desogestreeli.

Etüüülöstradiool on hästi tuntud sünteetiline östrogeen.

Desogestreel on sünteetiline gestageen. Suukaudselt manustatuna on sellel tugev ovulatsiooni pärssiv toime.

Suureannuseliste KHK-de (50 mikrogrammi etüüülöstradiooli) kasutamisel väheneb endomeetriumi ja munasarjade vähi risk. Siiani ei ole veel kinnitust leidnud, kas see kehtib ka väikeseannuseliste KHK-de puhul.

Lapsed

Puuduvad kliinilised andmed ravimi efektiivsuse ja ohutuse kohta alla 18-aastastel noorukitel.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Desogestreel

Imendumine

Pärast Destele suukaudset manustamist imendub desogestreel kiiresti ja muundub 3-keto-desogeestreeliks. Maksimaalne kontsentratsioon plasmas saabub ligikaudu 1,5 tunni pärast. 3-keto-desogeestreeli absoluutne biosaadavus on 62...81%.

Jaotumine

3-keto-desogeestreel seondub 95,9...99% ulatuses plasma proteiinidega, peamiselt albumiini ja SHBG-ga. Etüüülöstradiooli poolt indutseeritud SHBG taseme tõus mõjutab nii seonduvust kui ka 3-keto-desogeestreeli jaotumist plasmavalkudele. Selle tulemusena suureneb 3-keto-desogeestreeli kontsentratsioon aeglaselt ravi jooksul, kuni saavutab tasakaaluseisundi 3...13 päeva pärast.

Biotransformatsioon

Desogestreeli I faasi metabolism hõlmab tsütokroom P450 poolt katalüüsitud hüdroksüleerimist ja sellele järgnevat dehüdrogeniseerimist C3-l. 3-keto-desogeestreeli aktiivne metaboliit laguneb edasi, degradatsiooni saadused konjugeeritakse sulfaatideks ja glükuroniidideks. Loomkatsed on näidanud, et enterohepaatilisel tsirkulatsioonil ei ole tähendust desogestreeli gestageensele toimele.

Eritumine

3-keto-desogeestreeli eliminatsiooni poolväärtusaeg on ligikaudu 31 tundi (24...38 tundi), plasma kliirens jääb vahemikku 5,0...9,5 l/tunnis. Desogestreel ja selle metaboliidid elimineeruvad uriini ja väljaheitega, kas vabade steroidide või konjugaatidena. Eliminatsiooni suhe uriinis ja väljaheites on 1,5:1.

Tasakaaluseisund

Tasakaaluseisundis on 3-keto-desogeestreeli tase seerumis kahe- kuni kolmekordselt tõusnud.

Etünüülöstradiool

Imendumine

Pärast suukaudset manustamist imendub etünüülöstradiool kiiresti ja maksimaalne tase plasmas saabub 1,5 tunni jooksul. Presüsteemse konjugatsiooni ja esmase maksapassaaži metabolismi tulemusel on absoluutne biosaadavus ligikaudu 60%. Kontsentratsioonikõvera alune pindala ja $C_{\max}$ eeldatavasti suurenevad mõnevõrra aja jooksul.

Jaotumine

Etünüülöstradiool seondub 98,8% ulatuses plasma valkudega, peaaegu eranditult albumiiniga.

Biotransformatsioon

Etünüülöstradiool allub presüsteemsele konjugatsioonile nii peensoole limaskestas kui maksas. Etünüülöstradiooli direktsete konjugaatide hüdrolyüs soolte mikrofloora abil annab tulemuseks etünüülöstradiooli, mis võib tagasi imenduda, seega toimub enterohepaatiline tsirkulatsioon. Etünüülöstradiooli peamine metabolismi rada on tsütokroom P450 poolt vahendatud hüdroksüülimine, mille peamised metaboliidid on 2-OH-EE ja 2-metoksü-EE. 2-OH-EE metaboliseerub edasi keemiliselt reaktiivseteks metaboliitideks.

Eritumine

Etünüülöstradiool puhastub plasmas poolväärtusajaga ligikaudu 29 tundi (26...33 tundi), plasma kliirens jääb vahemikku 10...30 l/tunnis. Etünüülöstradiooli konjugaadid ja selle metaboliidid erituvad uriini ja väljaheitega (vahekorras 1:1).

Tasakaaluseisund

Tasakaaluseisund saabub 3 või 4 päeva pärast, kui ravimi tase seerumis on ligikaudu 30 kuni 40% kõrgem kui pärast ühekordse annuse manustamist.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Toksikoloogilised uuringud ei ole näidanud teisi toimeid kui need, mis on seletatavad Destele hormonaalse profiiliga.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

All-rac-alfa-tokoferool
Kartulitärklis
Povidoon K30 (E1201)
Steariinhape (E570)
Kolloidne veevaba ränidioksiid (E551)
Veevaba laktoos

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

2 aastat

6.4 Säilitamise eritingimused

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel temperatuuri eritingimusi. Hoida originaalpakendis, valguse ja niiskuse eest kaitstult.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Selge läbipaistev PVC/PVDC-alumiinium blister 21 tabletiga kalender-blisterribas on saadaval pakendites, mis sisaldavad 1x21, 3x21, 6x21 või 13x21 tabletti. Iga blister on pakendatud trilaminaadist taskusse.

Selge läbipaistev PVC/PVDC-alumiinium blister 21 tabletiga kalender-blisterribas on saadaval pakendites, mis sisaldavad 1x21, 3x21, 6x21 või 13x21 tabletti. Iga blister on pakendatud trilaminaadist taskusse koos 2 g molekulaarsõelaga.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks

Erinõuded puuduvad.

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Teva Pharma B.V.
Computerweg 10
3542 DR Utrecht
Holland

8. MÜÜGILOA NUMBER

817213

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

07.06.2013

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Ravimiametis kinnitatud septembris 2014